UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE de MEDECINE et de PHARMACIE

ANNEE 1962 N° 30

RÉSULTATS ELOIGNÉS

DU

TRAITEMENT INITIAL CORRECTEMENT REGLE

DE LA

TUBERCULOSE PULMONAIRE

A PROPOS DE 100 OBSERVATIONS PRIVILÉGIÉES

THESE

pour le Doctorat en Médecine

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1962

devant la

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

LÉON KOSAL

MEMBRES DU JURY

MM. MOREL, *Président.*
POULHÈS
LAPORTE
DELAUDE
Assesseurs
BOUISSOU, *Suppléant.*

IMPRIMERIE PARISIENNE
16, Place du Salin, 16
TOULOUSE

1962

Résultats Eloignés
du
Traitement Initial Correctement Réglé
de la
Tuberculose Pulmonaire

A propos de 100 Observations Privilégiées

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546525_0043

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE de MEDECINE et de PHARMACIE

ANNEE 1962 N° 30

RÉSULTATS ELOIGNÉS

DU

TRAITEMENT INITIAL CORRECTEMENT REGLE

DE LA

TUBERCULOSE PULMONAIRE

A PROPOS DE 100 OBSERVATIONS PRIVILÉGIÉES

THESE

pour le Doctorat en Médecine

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1962

devant la

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

LÉON KOSAL

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

MEMBRES DU JURY

MM. MOREL, *Président.*
POULHÈS
LAPORTE
DELAUDE
BOUISSOU, *Suppléant.*

Assesseurs

IMPRIMERIE PARISIENNE
16, Place du Salin, 16
TOULOUSE

1962

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN.	M.	LAZORTHES
1er ASSESSEUR		BLANC
2e ASSESSEUR		N
Doyens Honoraires.	MM.	GORSE
		CALVET
		LEFEBVRE
		BRUSTIER
Professeurs honoraires. . . .	MM.	RIBAUT
		VALLOIS
		CLERMONT
		NANTA
		DUCUING
		TAPIE
		DELAS.
		RISER.
		SOULA.

SECTION MÉDECINE - PROFESSEURS

Clinique Médicale.	MM.	MERIEL
Clinique Médicale.		GADRAT
Clinique chirurgicale et gynécologique.		FABRE (P.)
Clinique chirurgicale et du Cancer.		GRIMOUD
Clinique chirurgicale infantile et Orthopédie.		VIRENQUE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques. . . .		BAZEX
Clinique des maladies de la Tuberculose et Pathologie interne.		MOREL
Clinique des maladies des voies urinaires.		LHEZ
Clinique médicale infantile et Puériculture.		SOREL
Clinique de Neurologie et Psychiatrie.		GERAUD
Clinique obstétricale.		GUILHEM
Clinique odonto-stomatologique.		N
Clinique ophtalmologique. .		CALMETTES
Clinique O.R.L. et de chirurgie maxillo-faciale.		CALVET
Rhumatologie.		RUFFIÉ (R.)
Clinig. traumatolog. des membres		RIEUNAU
Accouchement et obstétricie sociale		PONTONNIER
Anatomie.		LAZORTHES
Anatomie appliquée.		POULHES
Anatomie pathologique. . . .		FABRE (J.)
Bactériologie, Hygiène et Médecine sociale.		ANDRIEU
Chimie biologique.		VALDIGUIE
Electro-Radiologie.		MARQUES
Embryologiegenerale		BROUSSY
Histologie.		BIMES
Hydrologie thérapeutique et climatologie.		DARNAUD
Médecine Légale du Travail		PLANQUES
Médecine Sociale.		BOUNHOURE
Parasitologie.		BOUISSET
Pathologie chirurgicale. . .		DAMBRIN
Pathologie générale et Médecine expérimentale. . . .		SENDRAIL
Physico-Chimie.		AUVERGNAT
Physiologie.		LAPORTE (Y.)
Physiologie appliquée et Pharmacologie.		BAISSET
Physique biologique et médicale.		BUGNARD
Propédeutique médicale. . . .		N.
Thérapeutique.		DARDENNE

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie générale et comparée.	MM.	COULOUMA
Pathologie médicale.		LAPORTE (J.)
Bactériologie.	Mme	ENJALBERT

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Biochimie médicale.	MM.	DOUSTE-BLAZY
Physique médicale.		BRU

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie	MM.	BASTIDE
Anatomie Pathologique. . . .		BOUISSOU
Anesthésiologie		LARENG
Carcinologie		ESTRADE
Histologie et Embryologie. . . .		PLANEL
Parasitologie.		RUFFIE (J.)
Pathologie expérimentale . .		GLEIZES
Physiologie.		MONTASTRUC
Physiologie		BESSOU
Physique médicale		COMMANAY

AGREGES

Pathologie médicale.	MM.	MONNIER
Médecine générale		RIBAUT
		DELAUDE
		CALAZEL
		RASCOL
Chirurgie générale		ENJALBERT
		FICAT
		PASQUIE
		SOUQUET
		SARRAZIN
Dermatologie et syphiligra-		DUPRE
Hydrologie		DENARD
Médecine légale		GREZES-RUEFF
Obstétrique		ESPAGNO
Odontostomatologie		CADENAT (H.)
Pédiatrie		BARDIER

AGRÉGÉS LIBRES

Anatomie	THOMAS
Ophtalmologie	DEODATI
Oto-Rhino-Laryngologie . . .	CLAUX
Pathologie Chirurgicale . .	DIEULAFE

SECTION PHARMACIE - PROFESSEURS

Botanique et cryphogamie	Mme	DULUCQ-MATHO
Chimie analytique, Toxicologie et Hygiène industrielle	M.	BOURBON
Chimie pharmaceutique. . . .		BLANC
Matière Médicale.		VINCENT
Pharmacie chimique Pharmacodynamie.		CAUJOLLE
Pharmaceutique galénique		STANISLAS
Zoologie	M.	ROUX

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Pharmacie.	M.	COUTURIER

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Sciences Naturelles.	Mme	CAUJOLLE

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Microbiologie.	MM.	BREUILLAUD
Sciences Physiques.	M.	PITET
Tixocologie		BROUSSY (G.)

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire Principal.	M.	ROCHE
Secrétaire.		BERRUT.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération en date du 12 mai 1891)

JE DÉDIE CE TRAVAIL

A MON PERE ET A MA MERE

Bien faible témoignage de ma profonde affection et de ma très grande reconnaissance pour les lourds sacrifices qu'ils se sont imposés.

A MA FEMME

Avec toute ma tendresse.

A MA FILLE

A MES BEAUX-PARENTS

Qu'ils trouvent ici l'expression de toute mon affection et de ma gratitude.

A MA FAMILLE ET A MA BELLE-FAMILLE

A TOUS LES MIENS

A TOUS LES CAMBODGIENS
DE TOULOUSE ET DE FRANCE

A TOUS MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR L. MOREL

Professeur de Clinique des maladies
de la Tuberculose et de Pathologie interne
Chevalier de la Légion d'honneur

Vous nous avez fait le très grand honneur de vous intéresser à ce travail et de présider notre jury de thèse. A la Faculté, comme à l'Hôpital, nous avons toujours grandement bénéficié de la richesse de votre enseignement.

Veuillez accepter nos respectueux remerciements.

A NOTRE JURY DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. POULHES

Professeur d'Anatomie Appliquée
Chirurgien des Hôpitaux

Avec toute notre gratitude pour le précieux enseignement que nous avons reçu de lui.

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. LAPORTE

Professeur à la Faculté

Nous lui exprimons notre profonde reconnaissance pour l'enseignement dont il nous a fait bénéficier et pour l'accueil bienveillant qu'il nous a toujours réservé.

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. DELAUDE

Professeur Agrégé de Médecine Générale
Médecin des Hôpitaux

Qui nous a fait le grand honneur de nous confier ce travail et nous a permis, par ses conseils éclairés et les documents, qu'il a mis à notre disposition, la réalisation de cet ouvrage.

En témoignage de notre reconnaissance pour les enseignements et les conseils qu'il nous a donnés.

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. BOUISSOU

Maître de Conférences agrégé d'Anatomie Pathologique

Vous nous avez fait profiter de votre enseignement. Veuillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR MAX GIRARD

Chef de Clinique à la Faculté

Nous tenons à lui exprimer notre reconnaissance pour sa bienveillance à notre égard et pour l'aide précieuse qu'il nous a apportée dans l'élaboration de ce travail auquel il a bien voulu s'intéresser.

A NOS MAITRES DES HOPITAUX
ET DE LA FACULTE

I. — INTRODUCTION

Nul ne peut contester le bouleversement introduit par les antibiotiques spécifiques dans l'évolution et par conséquent dans le pronostic de la tuberculose pulmonaire. Mais avec le recul dont nous disposons, on réalise que l'enthousiasme légitime, qui a accompagné leur apparition et qui est toujours vrai dans l'absolu, n'est plus que partiellement justifié à l'heure actuelle, en raison notamment de leur modalité d'utilisation pratique : l'inobservation de certaines règles d'application, pourtant élémentaires et simples, entraînant des résultats regrettables qui prennent progressivement une ampleur alarmante.

Ces médicaments ont, en effet, modifié heureusement le pronostic vital de la maladie, mais ils ont aussi augmenté le nombre de cas chroniques ; la mortalité tuberculeuse a considérablement baissé depuis leur découverte, par contre la morbidité par passage à la chronicité et donc la contagion ne cessent d'augmenter. Et. Bernard devant ce nouvel aspect social pris par la maladie, a souligné que la tuberculose apparaît désormais moins comme un problème de mortalité que comme un problème d'invalidité. La mortalité tuberculeuse ne reflétant plus la morbidité comme autrefois, il serait plus utile,

aujourd'hui, de recenser les tuberculeux vivants que les morts !

Et. BERNARD et ses collaborateurs ont attiré l'attention sur la proportion des rechutes qui s'élève d'année en année ; ils ont pu dénombrer dans leurs services de l'Hôpital Laënnec sur un lot de 1 278 malades, 343 qui étaient entrés pour une rechute, soit 26,7 %.

Cette inquiétude justifiée s'accroît dans certains milieux phtisiologiques des Centres Hospitaliers ; et il nous a semblé que l'étude de l'influence du traitement de la tuberculose pulmonaire, jugé correct selon les conceptions actuelles, dans la prévention des rechutes, pouvait mieux servir à mettre en évidence les lacunes ou les défaillances de la lutte anti-tuberculeuse.

Nous avons été, en effet, frappés du fait que dans toutes les statistiques et dans notre expérience personnelle il existe un pourcentage important de tuberculoses, même d'emblée graves et de toutes formes cliniques, qui guérissent pratiquement sans séquelles et surtout sans rechute ultérieure, si les principes actuels encore simples du repos et de l'antibiothérapie sont observés non seulement par les malades, mais par les médecins de façon absolue, totale et rigoureuse. Nous avons été également surpris de constater que les rechutes observées chez des malades, en apparence correctement traités, étaint toujours explicables, si l'on reprend minutieusement et en détail leur histoire, par un écart, souvent discret et temporaire de la ligne de conduite thérapeutique idéale.

Nous nous sommes donc demandés si un traitement parfait n'entraîne pas automatiquement une guérison

parfaite, et afin de vérifier ce postulat primaire, simpliste et hasardeux, nous avons sélectionné 100 observations de malades ayant suivi notre schéma thérapeutique avec rigueur. Afin d'avoir un panorama étiologique aussi valable que possible nous avons retenu 65 cas de clientèle et 35 cas en provenance du Centre Régional de Phtisiologie, adultes uniquement, réunissant pratiquement toutes les origines sociales. Ces observations ont été collationnées entre 1955 et 1960 sur un ensemble de 370 dossiers.

Il nous a paru capital de souligner dès à présent que, durant toute cette période, nous n'avons jamais observé, sur l'ensemble des malades traités, de souches initiales de bacilles tuberculeux totalement résistantes aux antibiotiques avant tout traitement comme c'est le cas en ce moment ; en outre les résistances partielles notamment à l'Isoniazide, ne sont apparues dans cette période que progressivement et en pourcentage global assez faible. Ce qui fait que nos 100 malades étaient sensibles d'emblée au moins à une association d'antibiotiques. Cette constatation commence, en 1962, à n'être plus tout à fait vraie, heureusement encore pour un pourcentage minime de tuberculeux.

En résumé, nous nous proposons d'étudier, si un traitement correctement conduit, de la tuberculose pulmonaire essentiellement par le repos et les antibiotiques associés pouvait être suivi de rechute ; autrement dit, nous voudrions savoir si le risque de rechute relève :

— soit de causes purement scientifiques, c'est-à-dire des échecs, imputables en propre aux médicaments ;

— soit de causes d'ordre humain à savoir l'inobservation de certaines règles d'or dans la conduite du traitement de la tuberculose ;

— soit de l'association des deux.

Notre travail a porté sur un choix de 100 tuberculeux pulmonaires « neufs », c'est-à-dire vierges de toute antibiothérapie spécifique et de dépistage récent.

Le traitement appliqué a comporté :

1° une cure de repos ;

2° un traitement antibiotique mixte associé, dont la durée minimale a été de un an, le plus souvent de 18 mois ;

3° et pour quelques-uns de nos malades, nous avons été amenés à associer :

— soit une collapsothérapie médicale ;

— soit une exérèse chirurgicale.

Nos malades déclarés guéris, ont été ensuite suivis avec un recul minimum de 6 mois, de 3 ans pour la plupart afin d'observer les rechutes éventuelles et d'essayer d'en apprécier les caractères.

Nous allons, dans un premier temps, rappeler brièvement l'évolution des idées thérapeutiques, en matière de tuberculose pulmonaire, à partir de la découverte des antibiotiques spécifiques, c'est-à-dire de la streptomycine.

Puis, dans un second temps, après avoir réalisé une étude détaillée de nos observations, nous essayerons de préciser l'importance des échecs de nos traitements afin de pouvoir enfin préciser, de façon détaillée, la conduite pratique actuelle à opposer à la maladie tuberculeuse.

II. — BREF RAPPEL DE L'EVOLUTION DES IDEES A PROPOS DU TRAITEMET DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE DEPUIS LA DECOUVERTE DES ANTIBIOTIQUES

Il est banal d'écrire que la découverte de la streptomycine par WAKSMAN en 1944, a révolutionné le traitement de la tuberculose pulmonaire. Cette découverte a immédiatement et paradoxalement entraîné des attitudes extrêmes, notamment en ce qui concerne la nécessité du repos physique qui était considéré, avec résultats à l'appui, avant l'ère des tuberculostatiques, comme un dogme intangible. Cette notion avait même conduit par exemple aux Etats-Unis, en Angleterre, en Hollande, à des exagérations certaines : repos complet au lit, en position horizontale pendant des semaines, des mois et mêmes des années avec suppression de tous mouvements et de toute activité mentale au maximum, avec même à l'extrême la mise sous plâtre de certains malades pour les empêcher de bouger, et même des cures de sommeil ! C'était la vogue du « Bed-Rest » intégral. Cette attitude était parfaitement justifiée, hormis les positions extrêmes, avant l'apparition d'une chimiothérapie effective, mais il apparaît actuellement peu sage de la conserver, le repos complet abusif pendant des mois pouvant avoir

des effets organiques et surtout psychologiques particulièrement fâcheux.

Mais nous ne devons pas non plus pécher par défaut, ce qui se passe actuellement ; en effet l'avènement des médicaments antibiotiques a rejeté, dans l'oubli de beaucoup, l'intérêt de la cure de repos et en a fait négliger pendant de nombreuses années, les bienfaits.

Beaucoup de patients et même de médecins pensent que les thérapeutiques modernes peuvent et doivent éviter le repos. Des traitements ambulatoires connurent une très grande vogue qui est encore vivace dans les milieux non spécialisés. Mais on a bientôt reconnu que, sans aller jusqu'au « Bed-Rest » intégral indéfiniment prolongé, le repos total au moins au début, partiel par la suite, constitue toujours un véritable traitement capital et indispensable pour la guérison effective de la tuberculose pulmonaire.

Progressivement et très rapidement ont été mis à notre disposition toute une série d'antibiotiques dont trois : l'isoniazide, la streptomycine et l'acide para-amino-salicylique (P.A.S.) sont dits majeurs ; enfin il existe également plusieurs antibiotiques dits mineurs tels que l'Ethioniamide (1314 Th), la Viomycine, la Cyclosérine, la Kanamycine... D'emblée, dès les premiers mois de leur utilisation forcément à titre isolé au début, les travaux de laboratoire, puis la clinique ont permis de constater rapidement l'apparition de phénomènes nouveaux que constituaient les souches de bacilles résistants. Au tout début du traitement de la tuberculose pulmonaire par les tuberculostatiques, il était habituel d'utiliser chaque pro-

duit séparément ; on observait alors après une phase d'amélioration des symptômes fonctionnels, généraux et radiologiques, une période où l'état des malades demeurait stationnaire, puis une réapparition des signes d'évolutivité des lésions; la reprise du traitement restait, le plus souvent, partiellement inefficace : on s'est donc aperçu très rapidement que l'action remarquable initiale des antibiotiques, administrés isolément, s'épuisait, lorsque le patient en avait reçu une certaine quantité. Ces faits furent précisés par de nombreux auteurs notamment YOUMANS et ses collaborateurs, Et. BERNARD et KREIS pour la streptomycine, WIDSTROM et SWEDBERG, KARLSON et DELAUDE pour le P.A.S., KNOX et Mac LEAN, RIST et GRUMBACH pour l'I.N.H.

Dès lors la perspective du danger de la résistance acquise à la thérapeutique fut la grande préoccupation et imposa la recherche d'une solution thérapeutique, d'où découla l'idée d'associer les différents produits entre eux. J. BAUDOT et A. DELAUDE recommandèrent dès 1949 l'adjonction, au traitement streptomyciné, de la prise quotidienne du P.A.S. Après des débuts critiqués la notion des associations a largement fait son chemin ; en effet la clinique et l'expérimentation ont montré l'intérêt indiscutable de cette méthode qui permet de diminuer considérablement les chances de créer une résistance et d'en reculer l'échéance. Peu à peu l'emploi des associations multiples d'antibiotiques efficaces est devenu une règle absolue.

Tout au début on crut pouvoir, avec les substances antibacillaires nouvelles, interrompre le traitement de la tuberculose pulmonaire pendant un certain temps pour

les mobiles les plus divers, par exemple, pour des investigations bactériologiques, ou pour reposer l'organisme. Il était également classique de réserver la streptomycine pour encadrer l'acte opératoire, et la peur des accidents toxiques, parfaitement valable au début, notamment pour ce produit, avait enclin les médecins à ne le prescrire que d'une manière discontinue une fois tous les trois jours et à des doses totales faibles. Grâce au nombre immense de malades ayant subi les thérapeutiques antibiotiques majeures pendant des temps parfois extrêmement longs, l'on en a déduit progressivement, avec aussi la purification chimique des produits utilisés, que moyennant certaines règles d'utilisation simples et certaines précautions banales (examen cochléo-vestibulaire, vitaminothérapie B associée) le risque de toxicité est devenu statistiquement infime.

L'on a ainsi vérifié sur les observations cliniques que la suspension des traitements n'était en rien valable, elle est apparue très rapidement comme une des mesures les plus néfastes surtout en début de cure ; et peu à peu s'est faite jour la notion que, pour être efficace, toute antibiothérapie antituberculeuse, à côté de l'association, doit être continue d'un bout à l'autre de l'évolution de la maladie sans aucun arrêt, ce qui est cliniquement et expérimentalement prouvé par les résultats lointains dont nous disposons actuellement.

La notion précise de la durée du traitement est restée également longtemps très imprécise en l'absence d'un recul d'observation suffisant. Au début de l'emploi des antibiotiques on s'était laissé abuser par l'effet presque miraculeux de ces médicaments et on avait alors pensé

guérir la tuberculose en un temps record. De plus la crainte d'accidents toxiques et le désir d'éviter l'apparition d'une résistance contribuaient à abréger le traitement. Il arrivait fréquemment aux phtisiologues de prescrire un traitement de courte durée, de quelques semaines à quelques mois tout au plus, et de l'arrêter même en cas de succès.

Puis on se rendit compte progressivement que les cures aussi courtes étaient, pour une très grande part, responsables du pourcentage élevé des rechutes. Il a été prouvé que la chimiothérapie prolongée avait un effet indiscutable sur la stabilité des résultats obtenus ; la proportion des rechutes observées diminue au fur et à mesure de la prolongation du traitement. Dès lors les phtisiologues non seulement demandent la triple association antibiotique, mais encore insistent sur la nécessité de faire un traitement d'un an au minimum, de 18 mois le plus souvent. La durée écourtée de l'antibiothérapie semble, en effet, un des facteurs les plus importants dans le déterminisme des rechutes.

Ainsi l'introduction des antibiotiques dans notre arsenal antituberculeux, la place qu'ils ont prise dans nos thérapeutiques modernes, le meilleur parti que l'on a su progressivement en tirer, ont abouti à la notion de traitement médicamenteux, associé, continu et prolongé : ce sont les faits majeurs qui ont marqué l'évolution des idées concernant le traitement de la tuberculose pulmonaire, en venant ainsi compléter efficacement et de façon particulièrement heureuse le seul traitement à savoir le repos, dont nous disposions autrefois avec l'aide de la collapsothérapie et qui donnait déjà des résultats parfaitement valables.

III. — DEFINITION DU CADRE DE NOTRE ETUDE

A - Critères ayant présidé au choix et a l'étude de nos malades.

Il importe de bien préciser la catégorie de nos malades. Pour bien traduire l'exacte efficacité des médications antibiotiques, pour connaître les effets maximum que l'on peut obtenir de la chimiothérapie, nous avons soigneusement sélectionné nos observations. Elles doivent répondre à un certain nombre de critères, à savoir :

— la nécessité absolue d'une preuve bactériologique ;

— la virginité antibiotique ;

— le respect absolu de nos directives ;

— le recul minimum de 6 mois après reprise du travail.

Ont été systématiquement éliminées les observations qui n'ont pas satisfait à la fois à ces critères, c'est-à-dire celles qui n'ont pas fait la preuve bactériologique et celles qui ont déjà reçu un traitement tuberculostatique antérieur, enfin les cas dont le traitement a été incorrectement appliqué et ceux dont le recul est insuffisant.

B. - Données de notre étude.

1° *Malades :*

Nos 100 cas sont recrutés parmi les malades de clientèle et du Centre Régional de Pneumophtisiologie :

Clientèle : 65 ; Centre de phtisiologie : 35.

Ils ont été traités pendant la phase d'attaque de 2 à 3 mois au moins, en milieu extrafamilial, clinique ou hôpital.

Age :

18 à 29 ans : 43,

30 à 49 ans : 41,

50 ans et au-dessus : 16.

Sexe :

Hommes : 71,

Femmes : 29.

2° *Modalités du bilan :*

Il ne faut pas se presser, sauf cas urgent, de mettre en œuvre le traitement antibacillaire avant d'avoir eu la confirmation du diagnostic, car il n'est généralement pas nuisible de le retarder de quelques jours ou de quelques semaines, l'incertitude en cette matière ayant des conséquences ultérieures, médicale et sociale, désastreuses. Il ne faut pas hésiter à recourir, lorsque le diagnostic est douteux, à des investigations pneumologiques poussées et surtout à des tests bactériologiques répétés.

a) *Bilan initial :*

— pulmonaire :

Le bilan pulmonaire a comporté :

— un examen clinique : recherche des signes généraux, fonctionnels et physiques ;

— un examen radiologique comportant obligatoirement un examen radioscopique, un cliché radiographique standard face et profil et des coupes tomographiques ;

— une exploration bactériologique comprenant l'examen direct des expectorations, mais surtout l'épreuve des trois prélèvements par tubages consécutifs (avec sonde perdue en matière plastique) examinés en bacilloscopie directe et mis en culture, au besoin après aérosol prolongé au sérum physiologique, si les examens directs sont négatifs.

— général :

Nous avons recherché les localisations tuberculeuses extrapulmonaires car il ne faut pas perdre de vue qu'il s'agit, ici, d'une maladie générale, susceptible de localisations multiples.

Nous avons également recherché les associations pathologiques éventuelles : diabète, affections cardio-vasculaire, rénale, hépatique, éthylisme en particulier, etc... L'existence de ces associations morbides exerce, comme on le sait, une incidence directe sur la conduite du traitement et sur le pronostic de la maladie tuberculeuse.

b) *Bilan en cours de traitement :*

— Un contrôle médical est régulièrement pratiqué au début du traitement ; il devient moins strict au fur et à mesure de l'évolution ;

— La surveillance clinique quotidienne permet de suivre l'évolution de la maladie et de dépister éventuellement les incidents et les accidents thérapeutiques ;

— Quant à la surveillance radiologique le rythme suivant a été dans la plupart des cas adopté :

— pendant les six premiers mois du traitement : un examen radioscopique mensuel suivi d'une prise radiographique standard, et une prise trimestrielle de tomographies ;

— ensuite, lorsque le processus de cicatrisation est amorcé, les examens sont progressivement espacés.

Parmi les examens biologiques la mesure de la vitesse de sédimentation et l'examen hématologique (formule et numération globulaire) ont été pratiqués tous les mois au début du traitement ; puis le rythme devient plus espacé, lorsque les lésions ont commencé à se stabiliser.

Les recherches bactériologiques ont été effectuées suivant les mêmes procédés utilisés lors du bilan initial d'abord tous les mois, puis tous les 6 mois et tous les ans lorsque la culture est devenue négative.

3° *Formes de tuberculose :*

Nous avons adopté dans le cadre très particulier de notre travail la classification suivante :

a) *Formes selon le début clinique :*

Nous avons distingué :

— les formes à début aigu :

soit hémoptisie d'alarme,

soit pneumopathie aiguë,

soit syndrome pseudo-grippal,

— les formes à début torpide, ou muettes :

soit découverte d'examen radioscopique systématique,

soit atteinte de l'état général sans localisation évidente,

soit pneumopathie chronique.

Dans ce présent travail nous avons :

— formes à début aigu : 30;

— autres formes : 70.

b) *Formes radiologiques :*

— formes cavitaires : 69 ;

— formes non cavitaires (nodule, miliaire, infiltrat) : 31.

c) *Formes selon les tests de sensibilité du BK :*

— forme avec antibiogramme : 41 dont 6 cas de résistance à la streptomycine au début du traitement, 3 cas à l'I.N.H. et 2 cas au P.A.S. ;

— forme sans antibiogramme : 59.

d) *Formes associées à :*

— Autres localisations tuberculeuses :

— pleurale : 3 cas ;

— laryngée : 1 cas ;

— rénale : 2 cas.

— Autres affections :

— Diabète : 2 cas ;

— Ethylisme : 3 cas avec manifestations organiques précises ;

— Dilatation des bronches : 1 cas ;

— Ulcère duodénal : 1 cas ;

— Hypertrophie prostatique : 1 cas ;

— Hémochromatose : 1 cas ;

— Erythrodermie généralisée : 1 cas.

4° *Modalités thérapeutiques :*

Le traitement a comporté :

a) *Une cure de repos :*

— un repos initial de 2 à 3 mois au minimum : repos complet au lit, extrafamilial en clinique ou en service spécialisé d'hôpital ;

— un repos moins strict ensuite en sanatorium ou à domicile. L'arrêt du travail est de rigueur pendant toute la durée du traitement et il a été prescrit avant la reprise normale du travail, un séjour en post-cure ou à domicile.

b) *Traitement antibiotique :*

A quelques exceptions près tous nos malades ont correctement reçu un traitement antibiotique comprenant schématiquement deux phases :

— *Un traitement d'attaque* de 2 ou 3 mois au minimum ayant comporté l'association de trois tuberculostatiques majeurs :

— l'isoniazide (I.N.H.) : administré par voie buccale en deux ou trois prises à la dose quotidienne de 5 à 10 mg par kilogramme de poids au minimum ;

— la streptomycine sous forme de sulfate : à la dose de 1 gramme par jour en une seule injection intramusculaire. La dihydrostreptomycine a été rigoureusement proscrite en raison des accidents toxiques fréquents, durables et irréversibles pour l'appareil auditif ;

— l'acide para-amino-salicylique (P.A.S.) : utilisé en perfusion veineuse lente à la dose de 15 g tous les jours ou un jour sur deux ;

— en cas de poussée aiguë nous avons associé pendant quelques jours un antibiotique non spécifique. Nous avons fait appel au groupe des tétracyclines car, tout en s'attaquant aux germes de surinfection, il exerce également une action très minime sur le bacille tuberculeux ;

— la corticothérapie a été appliquée, pendant peu de temps, dans quelques rares cas aigus.

Ce traitement d'attaque a été poursuivi avec rigueur et sans interruption pendant 2 à 3 mois.

— *Un traitement d'entretien* de 10 à 12 mois au minimum, de 15 à 16 mois le plus souvent. Il a comporté, suivant la gravité de l'atteinte initiale et les tests de sensibilité, plusieurs variétés d'associations, triple ou double, par exemple :

— I.N.H. :5-10 mg/kg/24 h ;
— Streptomycine : 1 g tous les 3 jours ;
— P.A.S. : 15 g une perfusion tous les deux jours.

ou

— I.N.H. :5-10 mg/kg/24 h ;
— Streptomycine : 1 g tous les 3 jours ;

— I.N.H. : 5-10 mg ;
ou — P.A.S. : 1 perfusion tous les 2 jours ;
— 1314 Th : 0,75 g/24 h.
etc...

Le traitement antibiotique est poursuivi d'une manière ininterrompue et sous surveillance médicale régulière.

Pour la majorité des cas la durée du traitement est de l'ordre de 18 mois à 2 ans.

d) *Traitement associé :*

Il a été prescrit dans 7 cas :

— Collapsothérapie médicale : 2 cas ;
— Exérèse chirurgicale : 5 cas.

IV. - OBSERVATIONS DE NOS MALADES

Après avoir rapporté en détail quelques observations caractéristiques ou très particulières en raison d'examen anatomo-pathologique par exemple, nous résumerons dans un tableau de façon schématique les éléments dominants des autres cas.

A - Malades avec preuve anatomique de guérison.

B - Observations types de guérison médicale de formes graves.

C - Traitement chirurgical associé.

D - Observation d'échec apparent.

E - Résumé général.

A - Malades avec preuve anatomique de guérison.

Observation n° 1. — B... J..., 57 ans

Début clinique : Dépistage systématique.

Forme radiologique : Lobite supérieure droite multi-excavée.

Bactériologie : Bacilloscopie positive à l'examen direct et en cultures.

Modalités thérapeutiques : Repos.

Traitement antibiotique comportant les tuberculostatiques majeurs pendant deux ans.

Résultat : Stabilisation avec lésions résiduelles au niveau du lobe supérieur du poumon droit.

Deux ans après la stabilisation :

— Apparition d'un syndrome pulmonaire infectieux subaigu avec expectoration très importante.

— Les examens ont été alors pratiqués :

Radiologie : Infiltrats nodulaires disséminés prédominant aux bases.

Aspect de perte de substance au niveau du lobe supérieur du poumon droit.

Bactériologie : 5 examens directs négatifs.

5 cultures négatives.

Quatre mois plus tard : le malade meurt dans un tableau d'insuffisance respiratoire avec insuffisance cardiaque aiguë.

La vérification anatomique totale (thoracique et générale) a permis de retrouver des lésions de pancréatite lithiasique, des séquelles de pleurésie et des lésions de bronchopneumonie en foyers disséminés où dominent les lésions d'alvéolite œdémateuse, fibrineuse et catarrhale.

Macroscopiquement : au niveau du lobe supérieur : pas de caverne, mais poche pleurale séquelle d'une pleurésie enkystée de l'apex.

Microscopiquement : très importantes lésions vasculaires à type d'endartérite ayant entraîné des thromboses totales.

Lésions de bronchite chronique.

De multiples prélèvements effectués ne permettent pas de mettre en évidence de lésions tuberculeuses évolutives, ni traces d'anciennes lésions cicatricielles.

L'intérêt essentiel de cette observation est d'apporter la preuve anatomique de guérison vraie d'une tuberculose grave chez un taré après antibiothérapie de 2 ans.

⁂

Observation n° 2. — J... M..., 41 ans

Début clinique : Dépistage systématique au cours d'un bilan en vue d'une intervention pour ulcère duodénal.

Forme radiologique : Infiltrat fibro-nodulaire au niveau du segment apical du lobe supérieur droit.

Bactériologie : Bacilloscopie positive à l'examen direct, négative en cultures.

Modalités thérapeutiques : Malgré un traitement antibiotique correct (Streptomycine-I.N.H.-P.A.S.) associé au repos pendant un an, on note la persistance de lésions entraînant une intervention chirurgicale : lobectomie supérieure droite.

L'examen anatomo-pathologique en coupes sériées du lobe n'a pas permis de retrouver des lésions tuberculeu-

ses caractéristiques mais le prélèvement bactériologique effectué sur la pièce opératoire a donné une culture pure d'aspergillus fumigatus.

Résultat : Il s'agit donc d'une tuberculose pulmonaire clinique, radiologique et bactériologique certaine, dont la guérison est également certaine par la preuve anatomo-pathologique.

— 2 ans de recul.

B. - Observations types de guérison médicale de formes graves.

Observation n° 3. — A... M..., 21 ans

Début clinique : Dépistage systématique au contrôle annuel de la Médecine du travail.

Forme radiologique : Infiltrat multi-excavé intéressant la totalité du lobe supérieur du poumon gauche.

Bactériologie : Bacilloscopie positive à l'examen direct et en cultures.

BK sensible à : — I.N.H. ;

— Streptomycine ;

— P.A.S.

Modalités thérapeutiques : Deux ans de traitement comportant l'I.N.H., la Streptomycine et le P.A.S. en milieu hospitalier, puis sanatorial.

Résultat : Guérison sans séquelles avec notamment disparition totale des lésions au point de vue radiologique.

— Recul de 3 ans.

⁂

Observation n° 4. — M... C..., 57 ans

Début clinique : Tableau de pneumopathie aiguë avec insuffisance cardiaque droite ayant évolué sans diagnostic précis pendant deux mois avant l'hospitalisation.

Forme radiologique : Miliaire généralisée.

Bactériologie : Bacilloscopie négative à l'examen direct, positive en cultures.

BK sensible à — I.N.H. ;
— Streptomycine ;
— P.A.S.

Modalités thérapeutiques : Traitement antibiotique (I.N.H.-Streptomycine-P.A.S.) pendant 18 mois en milieu hospitalier, puis sanatorial.

Résultat : Guérison sans séquelles avec un recul de 2 ans.

C. - Traitement chirurgical associé.

Observation n° 5. — P... R..., 43 ans

Début clinique : Tableau de pneumopathie subaiguë au long cours.

Forme radiologique : Infiltrat fibro-excavé au niveau du segment apico-postérieur du lobe supérieur gauche.

Bactériologie : Bacilloscopie positive à l'examen direct et en cultures.

Modalités thérapeutiques : Repos.

Traitement antibiotique comportant l'association :

— Streptomycine,

— P.A.S.,

— I.N.H.

Tentative de création d'un pneumothorax intra-pleural, abandonnée en raison de l'importance des brides

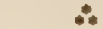
Après un an de traitement :

Persistance de lésions résiduelles entraînant une résection segmentaire apico-postérieure avec suites opératoires normales.

L'examen de la pièce opératoire a permis de retrouver, macroscopiquement, un nodule caséeux, limité de 8 cm de diamètre siégeant sous le versant postérieur du segment dorsal et microscopiquement, quelques lésions tuberculeuses spécifiques.

Après l'intervention : Repos et traitement antibiotique complémentaire de 6 mois.

Résultat : Stabilisation parfaite avec deux ans de recul au prix de séquelles pleurales à type de poche résiduelle après exérèse.



Observation n° 6. — B... A..., 27 ans

Début clinique : Dépistage fortuit à l'occasion de troubles digestifs imprécis.

Forme radiologique : Infiltrat de type Asmann au niveau du segment antérieur du lobe supérieur droit.

Bactériologie : Bacilloscopie négative à l'examen direct, mais positive en cultures.

Modalités thérapeutiques : Malgré un traitement correct d'un an (Streptomycine-P.A.S.-I.N.H.), il persiste des lésions discrètes nodulaires au niveau du segment antérieur du lobe supérieur, d'où :

Intervention chirurgicale : résection type Wedge d'un nodule tuberculeux cicatriciel superficiel siégeant au niveau du segment apical et ventral.

L'examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire permet de retrouver, macroscopiquement, une petite masse caséeuse de 1 cm de diamètre, à contours arrondis, bien limitée ; microscopiquement, quelques formations tuberculeuses spécifiques.

Après l'intervention : Repos et traitement antibiotique complémentaire de 6 mois. Suites opératoires normales.

Résultat : Guérison complète sans séquelles autres que pleurales de la base. 3 ans de recul.

D. - Observation d'échec apparent.

Observation n° 7. — B... N..., 20 ans.

Début clinique : Tuberculose post-B.C.G. découverte au cours d'un examen systématique 5 ans et 10 mois après la vaccination.

Forme radiologique : Tuberculose micronodulaire des deux sommets à prédominance droite.

Bactériologie : Bacilloscopie négative à l'examen direct ; positive en cultures.

BK sensible à : Kanamycine, Cyclosérine, 1314, Viocine, P.A.S., I.N.H., Streptomycine.

Modalités thérapeutiques : Repos.

Traitement par les médications tuberculostatiques majeures I.N.H.-Strepto-P.A.S. pendant 13 mois, dont 3 mois en clinique et le reste en sanatorium.

Au neuvième mois de traitement un bilan médical a été pratiqué :

Etat clinique : état général bon malgré une perte de poids de 2 kg.

Etat radiologique :

Sommet droit : il ne persiste actuellement qu'une grisaille de l'extrême apex représentant l'ancien groupe de nodules conglomérés qui était visible derrière l'arc antérieur de la première côte. Il persiste encore dans la concavité de la première côte 1 à 2 nodules flous.

Sommet gauche : le nodule qui se confond avec l'arc antérieur de la première côte a presque totalement disparu. Le nodule inférieur n'est actuellement plus visible.

Examens de laboratoire : Bacilloscopies toujours négatives ; Vitesse de sédimentation normale.

Traitement : Poursuivre le P.A.S. et l'I.N.H. La streptomycine a été arrêtée en raison de l'état radiologique actuel.

Résultat : Bon état général ; Bonne stabilisation malgré la persistance de fines séquelles cicatricielles.

Onze mois après la guérison : La surveillance périodique de l'ancienne malade a permis de découvrir une bacilloscopie positive, alors que l'état radiologique n'a pratiquement pas changé : il s'agissait donc d'une rechute bactériologique.

Tout récemment en reprenant en détail l'histoire clinique nous nous sommes aperçus que, pendant un certain temps, la malade a pris d'une manière très irrégulière les antibiotiques qui lui avaient été prescrits.

E - Résumé général

Nom - Age	*Début clinique*	*Forme radiologique*	*BK*		*Durée traitement*	*Guérison - Recul*
			Direct	*Culture*		
8. R... P..., 44 ans	Dépistage systématique	Infiltrats fibronodulaires des deux lobes.	—	+	19 mois	Guérison avec recul de 2 ans.
9. B... J..., 26 ans	Dépistage systématique	Infiltrat micronodulaire du lobe supérieur droit.	—	+	15 mois	Guérison avec recul de 4 ans.
10. P... S..., 40 ans	Aigu	Infiltrat excavé du lobe supérieur droit.	+	+	18 mois	Guérison avec recul de 2 ans.
11. F... L..., 23 ans	Aigu	Infiltrat excavé du lobe supérieur droit.	—	+	13 mois	Guérison avec recul de 2 ans.
12. P... V..., 38 ans	Aigu	Infiltrat excavé du lobe supérieur droit.	+	+	18 mois	Guérison avec recul de 4 ans.
13. M... V..., 25 ans	Aigu	Infiltrat excavé du lobe supérieur droit avec micronodules.	+	+	20 mois	Guérison avec recul de 3 ans.
14. B... J..., 38 ans	Dépistage systématique	Infiltrat excavé du sommet de Fowler droit. Infiltrats nodulaires des deux sommets.	+	+	18 mois	Guérison avec recul de 8 mois.
15. J... M..., 36 ans	Dépistage systématique	Infiltrat excavé du lobe supérieur droit.	+	+	14 mois	Guérison avec recul de 7 mois.
16. R... P..., 30 ans	Torpide	Infiltrat excavé du lobe supérieur droit.	+	+	18 mois	Guérison avec recul de 8 mois.

Nom - Age	*Début clinique*	*Forme radiologique*	*BK*		*Durée traitement*	*Guérison - Recul*
			Direct	*Culture*		
17. N... G..., 37 ans	Aigu	Infiltrat excavé du sommet de Fowler droit avec micronodules dans le reste de la pyramide basale.	+	+	14 mois	Guérison avec recul de 2 ans.
18. R... J..., 31 ans	Dépistage systématique	Infiltrat excavé avec nodules du lobe supérieur gauche.	+	+	30 mois	Guérison avec recul de 2 ans.
19. B... M..., 24 ans	Dépistage systématique	Infiltrat excavé du sommet de Fowler droit. Micronodules dans le reste du lobe.	+	+	24 mois	Guérison avec recul de 3 ans.
20. S... A..., 20 ans	Aigu	Infiltrat excavé du lobe supérieur droit. Nodules infra-cardiaques droits.	+	+	18 mois	Guérison avec recul de 3 ans.
21. I... H..., 19 ans	Dépistage systématique	Infiltrat excavé du lobe supérieur gauche.	—	+	18 mois	Guérison avec recul de 3 ans.
22. T... A..., 40 ans	Dépistage systématique	Infiltrats excavés des deux lobes supérieurs.	—	+	18 mois	Guérison avec recul de 2 ans.
23. Z... L..., 31 ans	Dépistage systématique	Infiltrat fibronodulaire du lobe supérieur gauche.	—	+	19 mois	Guérison avec recul de 2 ans.
24. E... A..., 19 ans	Subaigu	Infiltrat multiexcavé du lobe supérieur gauche.	+	+	30 mois	Guérison avec recul de 3 ans.

Nom - Age	Début clinique	Forme radiologique	BK Direct	BK Culture	Durée traitement	Guérison - Recul
25. D... J..., 27 ans	Dépistage systématique	Infiltrat excavé du lobe supérieur droit.	—	+	18 mois	Guérison avec recul de 3 ans.
26. E... N. ., 49 ans	Dépistage systématique	Infiltrats excavés des deux lobes supérieurs.	+	+	12 mois	Guérison avec recul de 2 ans.
27. D... G..., 57 ans	Aigu	Infiltrats multiexcavés des deux lobes supérieurs.	+	+	18 mois	Guérison avec recul de 2 ans.
28. M... G..., 26 ans	Aigu	Infiltrats multiexcavés des deux lobes supérieurs.	+	+	18 mois	Guérison avec recul de 2 ans.
29. L... P..., 18 ans	Aigu	Micronodules du lobe supérieur gauche.	+	—	18 mois	Guérison avec recul de 2 ans.
30. S... J..., 31 ans	Aigu	Infiltrat excavé du sommet droit.	+	+	25 mois	Guérison avec recul de 2 ans.
31. O... H..., 23 ans	Aigu	Infiltrat excavé du lobe supérieur gauche.	+	+	12 mois	Guérison avec recul de 20 mois.
32. C... R..., 18 ans	Aigu	Infiltrats largement excavés des deux lobes supérieurs et micronodules dans le reste du parenchyme.	+	+	24 mois	Guérison avec recul de 3 ans.
33. M... J..., 28 ans	Aigu	Infiltrats excavés des deux sommets et miliaire dans le reste du parenchyme.	—	+	24 mois	Guérison avec recul de 2 ans.

Nom - Age	*Début clinique*	*Forme radiologique*	*BK*		*Durée traitement*	*Guérison - Recul*
			Direct	*Culture*		
34. C... B..., 24 ans	Torpide	Infiltrat sous-claviculaire gauche.	—	+	14 mois	Guérison avec recul de 13 mois.
35. S... J..., 20 ans	Torpide	Tuberculose excavée discrète du sommet droit.	—	+	15 mois	Guérison avec recul de 30 mois.
36. M... M..., 51 ans	Subaigu	Tuberculose excavée discrète des deux sommets.	+	+	13 mois	Guérison avec recul de 3 ans 1/2.
37. V... L..., 50 ans	Torpide	Infiltrats excavés des deux sommets.	+	+	12 mois	Guérison avec recul de 5 ans.
38. J... G..., 65 ans	Torpide	Infiltrats excavés des deux lobes supérieurs.	+	+	26 mois	Guérison avec recul de 2 ans 1/2.
39. A... M..., 31 ans	Torpide	Infiltrats excavés des deux sommets.	—	+	34 mois	Guérison avec recul de 3 ans.
40. A... C..., 58 ans	Aigu	Tuberculose apicale gauche fibro-caséeuse excavée.	+	+	18 mois	Guérison avec recul de 14 mois.
41. A... P..., 47 ans	Aigu	Infiltrat excavé du lobe supérieur droit.	+	+	22 mois	Guérison avec recul de 4 ans 1/2.
42. R... L..., 31 ans	Aigu	Infiltrats excavés des 2 lobes supérieurs avec tuberculose bronchopneumonique du sommet gauche.	+	+	22 mois	Guérison avec recul de 4 ans.

Nom - Age	Début clinique	Forme radiologique	BK Direct	BK Culture	Durée traitement	Guérison - Recul
43. S... B..., 23 ans	Torpide	Micronodules ulcérés des deux sommets.	—	+	14 mois	Guérison avec recul de 2 ans.
44. P... A..., 52 ans	Torpide	Tuberculose bronchopneumonique avec cavité sous-claviculaire droite.	+	+	3 ans 1/2	Guérison avec recul de 2 ans 1/2.
45. S... J..., 20 ans	Aigu	Miliaire bilatérale avec cavité sous-claviculaire gauche.	—	+	13 mois	Guérison avec recul de 5 ans.
46. L... J..., 32 ans	Torpide	Infiltration nodulaire excavée biapicale.	—	+	18 mois	Guérison avec recul de 13 mois.
47. B... P..., 34 ans	Torpide	Tuberculose nodulaire rétro et sous-claviculaire gauche avec une très petite excavation.	—	+	13 mois	Guérison avec recul de 4 ans.
48. V... E.., 18 ans	Aigu	Tuberculose broncho-pneumonique avec infiltrat excavé du sommet gauche.	—	+	13 mois	Guérison avec recul de 6 mois.
49. R... J..., 18 ans	Torpide	Infiltrat diffus au niveau du lobe supérieur gauche.	—	+	13 mois	Guérison avec recul de 2 ans 1/2.
50. G... P..., 25 ans	Torpide	Infiltrat sous-claviculaire droit.	—	+	18 mois	Guérison avec recul de 3 ans.
51. B... E..., 36 ans	Torpide	Infiltrat sous-claviculaire gauche.	—	+	14 mois	Guérison avec recul de 8 mois.

Nom - Age	Début clinique	Forme radiologique	BK Direct	BK Culture	Durée traitement	Guérison - Recul
52. D... H..., 26 ans	Torpide	Infiltration diffuse des 2. sommets.	+	+	13 mois	Guérison avec recul de 5 ans.
53. G... R..., 68 ans	Subaigu	Infiltration biapicale diffuse.	+	+	18 mois	Guérison avec recul de 2 ans 1/2.
54. O... S..., 26 ans	Torpide	Infiltrat diffus du sommet droit.	—	+	16 mois	Guérison avec recul de 32 mois.
55. G... G..., 56 ans	Torpide	Tuberculose fibrocaséeuse biapicale.	+	+	22 mois	Guérison avec recul de 15 mois.
56. B... L..., 51 ans	Aigu	Tuberculose fibrocaséeuse excavée biapicale.	+	+	28 mois	Guérison avec recul de 3 ans.
57. B... F..., 24 ans	Torpide	Infiltrat apical gauche.	+	+	13 mois	Guérison avec recul de 4 ans.
58. B... H..., 23 ans	Subaigu	Tuberculose bronchopneumonique des deux sommets.	—	+	16 mois	Guérison avec recul de 2 ans 1/2.
59. C... G..., 27 ans	Torpide	Tuberculose fibrocaséeuse du lobe supérieur droit.	—	+	12 mois	Guérison avec recul de 4 ans 1/2.
60. M... J..., 32 ans	Subaigu	Tuberculose fibrocaséeuse bilatérale micro-excavée.	—	+	15 mois	Guérison avec recul de 18 mois.
61. R... C..., 24 ans	Aigu	Tuberculose bronchopneumonique.	+	+	13 mois	Guérison avec recul de 2 ans 1/2.

Nom - Age	Début clinique	Forme radiologique	BK Direct	BK Culture	Durée traitement	Guérison - Recul
62. M... F..., 24 ans	Torpide	Tuberculose fibrocaséeuse apicale gauche.	—	+	13 mois	Guérison avec recul de 18 mois.
63. S... R..., 29 ans	Torpide	Infiltration biapicale discrète, excavée à droite.	—	+	12 mois	Guérison avec recul de 22 mois.
64. B... E..., 68 ans	Aigu	Tuberculose excavée des deux sommets.	+	+	18 mois	Guérison avec recul de 8 mois.
65. B... M..., 26 ans	Torpide	Infiltrat excavé du lobe supérieur gauche.	+	+	22 mois	Guérison avec recul de 4 ans 1/2.
66. B... R..., 33 ans	Torpide	Infiltration bilatérale excavée discrète des deux lobes supérieurs.	—	+	14 mois	Guérison avec recul de 2 ans.
67. L... J..., 59 ans	Subaigu	Tuberculose biapicale excavée.	+	+	15 mois	Guérison avec recul de 2 ans.
68. M... A..., 49 ans	Torpide	Infiltrat excavé du lobe supérieur gauche.	+	+	30 mois	Guérison avec recul de 4 ans.
69. M... L..., 49 ans	Torpide	Infiltrat fibrocaséeux excavé du sommet droit.	—	+	18 mois	Guérison avec recul de 2 ans 1/2.
70. P... G..., 19 ans	Subaigu	Tuberculose bilatérale polyexcavée à prédominance droite.	+	+	36 mois	Guérison avec recul de 3 ans.

Nom - Age	*Début clinique*	*Forme radiologique*	*BK*		*Durée traitement*	*Guérison - Recul*
			Direct	*Culture*		
71. L... P..., 25 ans	Torpide	Infiltrat excavé au niveau de l'apex.	—	+	15 mois	Guérison avec recul de 3 ans.
72. B... J,... 33 ans	Aigu	Infiltrats multi-excavés des deux lobes supérieurs.	+	+	18 mois	Guérison avec recul de 4 ans.
73. C... M..., 37 ans	Chronique	Infiltration biapicale, excavée à gauche.	+	+	15 mois	Guérison avec recul de 18 mois.
74. A... G..., 29 ans	Torpide	Infiltrats fibrocaséeux excavés des deux lobes supérieurs.	+	+	15 mois	Guérison avec recul de 3 ans 1/2.
75. P... R..., 42 ans	Torpide	Infiltration biapicale à prédominance gauche.	—	+	15 mois	Guérison avec recul de 3 ans 1/2.
76. T... L..., 38 ans	Torpide	Infiltrat excavé du sommet droit.	+	+	12 mois	Guérison avec recul de 2 ans 1/2.
77. A... R..., 30 ans	Aigu	Infiltration biapicale excavée.	—	+	15 mois	Guérison avec recul de 5 ans 1/2.
78. B... E.., 37 ans	Aigu	Infiltrat largement excavé du sommet droit.	+	+	13 mois	Guérison avec recul de 5 ans.
79. B... Y..., 20 ans	Torpide	Infiltrat excavé du sommet droit.	+	+	18 mois	Guérison avec recul de 2 ans.
80. C... C..., 23 ans	Torpide	Infiltrat excavé du lobe supérieur gauche.	—	+	13 mois	Guérison avec recul de 4 ans 1/2.

Nom - Age	Début clinique	Forme radiologique	BK		Durée traitement	Guérison - Recul
			Direct	Culture		
81. C... M..., 26 ans	Torpide	Infiltration biapicale excavée discrète.	—	+	18 mois	Guérison avec recul de 3 ans 1/2.
82. G... M..., 21 ans	Aigu	Infiltrat excavé du sommet droit.	+	+	18 mois	Guérison avec recul de 8 mois.
83. F... P..., 62 ans	Subaigu	Tuberculose excavée des deux lobes supérieurs.	+	+	18 mois	Guérison avec recul de 5 ans.
84. P... G..., 46 ans	Torpide	Tuberculose nodulaire des deux lobes supérieurs.	—	+	22 mois	Guérison avec recul de 18 mois.
85. B... A..., 30 ans	Torpide	Tuberculose nodulaire du sommet droit.	—	+	15 mois	Guérison avec recul de 8 mois.
86. B... J..., 45 ans	Torpide	Infiltrat nodulaire discret du sommet gauche.	—	+	14 mois	Guérison avec recul de 4 ans.
87. G... L..., 23 ans	Torpide	Infiltrat nodulaire apical gauche.	—	+	12 mois	Guérison avec recul de 5 ans 1/2.
88. P... G..., 45 ans	Aigu	Nodules intéressant les deux lobes supérieurs.	+	+	26 mois	Guérison avec recul de 20 mois.
89. B... J..., 47 ans	Aigu	Infiltrats excavés des deux sommets.	+	+	18 mois	Guérison avec recul de 4 ans 1/2.
90. S... A..., 29 ans	Torpide	Infiltrat excavé du sommet droit.	—	+	12 mois	Guérison avec recul de 7 mois.

Nom - Age	*Début clinique*	*Forme radiologique*	*BK*		*Durée traitement*	*Guérison - Recul*
			Direct	*Culture*		
91. G... J..., 18 ans	Torpide	Infiltrat apical droit.	+	+	14 mois	Guérison avec recul de 2 ans.
92. G... M..., 30 ans	Torpide	Miliaire froide biapicale.	—	+	13 mois	Guérison avec recul de 2 ans 1/2.
93. B... D..., 56 ans	**Aigu**	Infiltration fibro-excavée des deux sommets.	+	+	13 mois	Guérison avec recul de 5 ans.
94. F... G..., 44 ans	Subaigu	Infiltrat excavé du lobe supérieur droit.	+	+	13 mois	Guérison avec recul de 4 ans 1/2.
95. R... D..., 44 ans	Torpide	Tuberculose biapicale excavée.	+	+	20 mois	Guérison avec recul de 18 mois.
96. V... L..., 25 ans	Torpide	Primoinfection avec BK et érythème noueux.	+	+	14 mois	Guérison avec recul de 2 ans 1/2.
97. S... G..., 35 ans	Torpide	Infiltrat excavé du lobe supérieur gauche.	+	+	18 mois	Guérison avec recul de 2 ans 1/2.
98. L... J..., 43 ans	Subaigu	Infiltrats excavés intéressant les deux lobes supérieurs.	+	+	22 mois	Guérison avec recul de 3 ans.
99. M... M..., 42 ans	Torpide	Infiltrat diffus du sommet droit.	—	+	18 mois	Guérison avec recul de 4 ans.
100. D... P..., 52 ans	**Aigu**	Tuberculose excavée des deux sommets.	+	+	26 mois	Guérison avec recul de 1 an.

V. - RESULTATS THERAPEUTIQUES

A) Critères de guérison.

Il est difficile d'apprécier les critères de guérison malgré le développement des techniques radiologiques, des investigations bactériologiques, des examens biologiques et de l'étude des pièces d'exérèse. Le concept de guérison en phtisiologie n'est pas aussi simple et aussi unanimement accepté que pour la plupart des maladies infectieuses ou parasitaires. D'une manière générale il s'agit le plus souvent d'une stabilisation, heureusement durable ; la guérison au sens anatomique du mot, c'est-à-dire la « restitutio ad integrum » est probablement plus rare.

Les critères actuels de guérison doivent répondre à un certain nombre de données :

1° *Données cliniques :*

L'examen clinique et l'interrogatoire gardent toujours leur importance.

La guérison clinique ne superpose pas rigoureusement à la guérison anatomique, elle le déborde souvent et ce serait une erreur d'interrompre le traitement. Il faut savoir, aussi, que très souvent la tuberculose guérie

ou stabilisée ne restitue pas les sujets dans le même état qu'avant la maladie. L'absence de signes généraux et de signes fonctionnels, des signes stéthacoustiques réduits au minimum, voilà des notions capitales pour apprécier la guérison. A l'heure actuelle ces données sont cependant très aléatoires.

2° *Données radiologiques :*

Bien conduit et suffisamment prolongé le traitement antibiotique de la tuberculose pulmonaire peut déterminer une guérison clinique et radiologique apparemment complète, principalement chez les malades « neufs ».

Le processus de guérison par « restitutio ad integrum », objectivée par une image thoracique normale, peut être obtenu et compte, en principe, parmi les plus satisfaisants.

Assez fréquemment cependant des séquelles radiologiques plus ou moins importantes s'observent, et il est toujours fort imprudent de porter un pronostic rassurant, surtout lorsqu'elles sont de volume non négligeable. Seul le temps et surtout l'épreuve de reprise du travail administreront la preuve de la solidité ou de la précarité de la stabilisation. La négativité des examens bactériologiques les plus poussés, les chiffres normaux de la sédimentation globulaire sont des critères d'autant plus précieux que l'image radiologique s'écarte davantage de la normale.

Par ordre de fréquence on trouve d'après Et. BERNARD :

— des nodules et des opacités homogènes limités ;

— des images résiduelles de fines séquelles ;

— des images de caverne ;

— des images bulleuses.

Les reliquats cavitaires ne se rencontrent que d'une façon exceptionnelle dans les processus cavitaires et seules les cavités bulleuses très finement cerclées peuvent s'avérer véritablement cicatricielles.

Toutefois ces images résiduelles ne correspondent pas obligatoirement à des lésions en activité. Sur un lot de 195 tuberculeux pulmonaires déclarés guéris après chimiothérapie et porteurs de séquelles radiologiques Et. BERNARD et ses collaborateurs ont constaté, avec un recul de plus de 3 ans pour un tiers, de 2 à 3 ans pour un autre tiers, de moins de 2 ans pour le dernier tiers :

— 109 aspects inchangés ;

— 67 aspects améliorés ;

— 8 aspects aggravés ;

— 11 rechutes.

En éliminant les cas de caverne et d'images hétérogènes qui représentent en fin du traitement une involution radiologique insuffisante ces auteurs ont dénombré 8,3 % de rechutes pour 157 cas.

Ainsi la persistance d'images radiologiques résiduelles après chimiothérapie est compatible avec une guérison clinique.

3° *Données biologiques :*

Parmi les examens biologiques (dosage de l'haptoglobine, étude électrophorétique du plasma, etc...) la mesure de la vitesse de sédimentation constitue le plus

simple, le plus commode, le moins onéreux. Sa valeur est certes relative, mais précieuse cependant. Il importe de comparer les chiffres obtenus au cours de l'évolution de la maladie, puis lors de la surveillance de l'ancien malade.

La vitesse de sédimentation doit être appréciée dans le temps : la constatation des chiffres normaux retrouvés à plusieurs examens consécutifs offre une grande valeur.

4° *Données bactériologiques :*

Elles sont fondamentales, car on ne conçoit pas la guérison d'un tuberculeux qui aurait une bacilloscopie positive. Il faut savoir que les examens bactériologiques les plus poussés sont souvent négatifs depuis fort longtemps, alors que la guérison n'est pas encore obtenue. Ici encore, ce test bactériologique doit être jugé dans le temps. La négativation des expectorations à plusieurs recherches successives représente un argument de valeur surtout après l'arrêt prolongé du traitement antibiotique.

5° *Données anatomo-pathologiques :*

Elles sont d'ordre chirurgical.

La guérison de la tuberculose est anatomiquement possible, mais il est rare qu'on puisse faire état dans la pratique courante. Dans l'exérèse dite de sécurité, préconisée, à notre avis, de façon très discutable par certains auteurs, il est fréquent de constater une guérison histologique totale des foyers tuberculeux. Mais l'étude des pièces d'exérèse ne peut porter témoignage que pour les

territoires réséqués. Ce sont plutôt les examens fortuits qui ont permis d'établir avec certitude la curabilité anatomique de la tuberculose. C'est le cas de notre observation n° 1. De même G. Brouet et ses collaborateurs ont rapporté l'observation d'un tuberculeux pulmonaire ulcéro-nodulaire bilatéral, traité pendant 2 ans par les médications antibiotiques majeures. Le malade meurt 27 mois après le début de la tuberculose, d'un cancer généralisé : l'examen anatomo-pathologique minutieux des deux poumons n'a pas permis de retrouver des lésions tuberculeuses spécifiques.

Ces observations prouvent qu'une tuberculose pulmonaire grave et récente peuvent guérir totalement sous l'influence d'un traitement tuberculostatique correctement conduit.

6° *Critères de guérison selon la qualité, la durée du traitement :*

Les éléments, qui permettent de considérer la guérison comme acquise et la poursuite du traitement antibiotique superflue, sont, à vrai dire, bien fragiles et inconstants. Dans le doute, et par crainte de rechute, la prudence est d'allonger la durée du traitement de façon logique et raisonnable.

L'anatomie pathologique a montré que les médications tuberculostatiques peuvent guérir complètement les lésions tuberculeuses, à condition que ces thérapeutiques soient polyvalentes, suffisamment prolongées, sans aucune interruption, pendant 12 mois au minimum et souvent pendant 18 mois à 2 ans selon la gravité des

lésions initiales. O. Auerbach a fait remarquer que le processus de cicatrisation de la caverne « ouverte » se produit plus fréquemment après une chimiothérapie correcte et prolongée. Au XIII[e] Congrès National de la Tuberculose à Alger, G. Brouet et L. Marion ont signalé la rareté des indications d'exérèse pour lésions résiduelles inactives, bactériologiquement négativées, après traitement antibiotique réputé correct et pour ces auteurs le risque de rechute paraît minime malgré ces reliquats radiologiques.

La qualité et surtout la durée du traitement représentent ainsi les éléments décisifs qui garantissent la qualité de la guérison.

B. - Résultats immédiats.

— *Négativation bactériologique :*

Elle est obtenue :

— dans 92 cas après 3 mois de traitement,

— dans 8 cas après 6 mois de traitement.

Résultats thérapeutiques immédiats :

Chez nos 100 malades nous avons eu des résultats satisfaisants pouvant être considérés, en l'état actuel de la question, comme des guérisons vraies :

— 7 après l'application d'un traitement associé dont 2 cas de collapsothérapie médicale et 5 cas d'exérèse chirurgicale avec la remarque que dans le cinquième cas d'exérèse l'examen de la pièce opératoire n'a pas permis

de retrouver des lésions de tuberculose mais la présence d'aspergillus fumigatus (observation n° 2) ;

— 93 par les seules médications antibacillaires.

C. - Résultats éloignés.

— *Surveillance de l'ancien malade :*

Nos 100 malades déclarés guéris ont été régulièrement surveillés sur tous les plans avec un recul minimum de 6 mois, de 3 ans pour la plupart. Les divers examens clinique, radiologique, bactériologique et biologique, ont été pratiqués soit tous les trimestres, soit tous les semestres, soit tous les ans suivant les cas.

— *Pourcentage et caractères des rechutes :*

Il existe des discordances dans la définition de la rechute en matière de tuberculose pulmonaire. Pour notre part, nous avons adopté la définition proposée par Et. Bernard :

« La rechute, c'est une nouvelle poussée radiologique ou bactériologique survenant au moins 6 mois après l'arrêt du traitement de la poussée précédente, ce traitement ayant abouti, d'une part, sauf rares exceptions, à une négativation bactériologique, d'autre part à des séquelles radiologiques pouvant être considérées comme cicatricielles ou stabilisées. »

Dans notre expérience nous n'avons observé qu'un seul cas de rechute (observation n° 7) qui est survenue 11 mois après l'arrêt du traitement de la poussée précé-

dente. Il s'agissait de rechute purement bactériologique, les reliquats radiologiques cicatriciels étant peu modifiés.

La très faible proportion de rechute (1 %) observée dans notre étude trouve son explication, à notre avis, dans les conditions imposées au recrutement de nos malades et dans les modalités d'application du traitement que nous avions définies au départ, ce qui démontre amplement son efficacité remarquable, de prime abord imprévisible, de façon aussi nette.

VI. - LES CAUSES D'ECHEC

A) En général.

Grande est la fréquence des défaillances dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. Nous rencontrons trop souvent aujourd'hui des malades qui sont devenus des tuberculeux chroniques parce que leur traitement n'a pas été fait dans les règles qui conditionnent son efficacité.

Les causes d'échec peuvent être classées, selon G. Brouet, sous quatre grandes rubriques :

1° *Les traitements incorrects :*

La responsabilité du médecin se trouve, ici, engagée.

Les traitements sont trop souvent différés sous prétexte que rien ne traduit l'activité de la maladie. Or on ne souligne pas assez que plus le traitement est précoce, plus les chances de guérison sont grandes : une lésion tuberculeuse récente réagit beaucoup mieux à l'antibiothérapie qu'une lésion ancienne. L'expérience clinique démontre la nécessité de traiter précocément et énergiquement toutes les formes de tuberculose même en dépit de leur étendue limitée et de l'absence de symptomatologie clinique.

Les traitements monovalents, les posologies insuffisantes sont responsables, comme on le sait, de l'apparition des souches résistantes.

Les thérapeutiques trop courtes exposent fréquemment les malades à des rechutes.

Les traitements hâtifs et insuffisants, les arrêts des traitements soit pour des raisons d'investigation bactériologique, soit pour un soi-disant repos de l'organisme à l'égard des antibiotiques, les changements intempestifs de médicaments sans raison valable, etc... comptent parmi les autres erreurs thérapeutiques les plus fréquemment rencontrées.

2° *Les échecs tenant au malade :*

Certains malades croient, à tort, qu'avec les médications antibiotiques modernes, la tuberculose est une maladie sans importance, qui peut être traitée dans les conditions les plus imples.

M. Bariety a signalé, dans l'étude des raisons qui rendent chronique la tuberculose, la part de la négligence du malade dans 69 % des cas : indiscipline à l'égard du traitement prescrit, prise irrégulière des médicaments, arrêts complets des traitements, insuffisance de repos, désaffection sanatoriale, etc... Récemment J. Vidal et ses collaborateurs ont enregistré, en ce qui concerne les sorties prématurées contre avis médical, un taux de 48,6 % dans leur service.

3° *Les échecs tenant à la forme de la maladie :*

Les formes graves, diffuses, ulcéro-caséeuses comptent parmi les moins accessibles à l'antibiothérapie, bien que celle-ci soit correctement appliquée.

Les tuberculoses pulmonaires à bacilles résistants d'emblée deviennent de plus en plus fréquentes chaque année. Et. BERNARD et ses collaborateurs ont montré que le pronostic de ces formes, où l'on trouve des bacilles résistants peut rester sévère même si ces bacilles sont de faible virulence expérimentale : 15 % de décès et 45 % d'états stationnaires ou d'aggravation. La fréquence de ces tuberculoses est, sans aucun doute, la mesure d'un double échec dans le traitement et la prophylaxie de la tuberculose.

Les amas caséeux résiduels, certaines formes limitées restant bacillifères malgré un traitement antibiotique correct, peuvent bénéficier d'un traitement chirurgical complémentaire.

Il existe, sans doute, des conditions anatomiques défavorables à l'antibiothérapie.

4° *Les échecs tenant au terrain :*

Parmi les facteurs individuels de terrain, l'alcoolisme est de beaucoup le plus fréquent, et probablement l'une des principales causes d'échec de l'antibiothérapie antituberculeuse. Une statistique de R. LESOBRE et M. OURY sur les causes de mort de tuberculeux depuis l'avènement de l'isoniazide a révélé que plus du tiers des malades décédés étaient entachés d'un éthylisme indu-

bitable. P. VÉRAN et ses collaborateurs ont également insisté sur le rôle capital de l'alcoolisme sur le déclenchement des lésions de rechute : 33 % chez les alcooliques invétérés. Il est à souligner que l'alcoolisme est un facteur de rechute en raison du comportement particulier de ces malades, lié à leur intoxication, les antibiotiques restant dans la grande majorité des cas parfaitement efficaces.

Les autres associations morbides, et en particulier le diabète, sont susceptibles d'expliquer, malgré les traitements correctement administrés, une défaillance de l'organisme, ou tout au moins la traduire. Les affections cardio-vasculaires, les affections broncho-pulmonaires diverses, les intolérances médicamenteuses sont couramment observées, généralement chez les sujets âgés.

Enfin certains facteurs socio-économiques contribuent à créer un climat favorable au développement de la tuberculose et à la moindre efficacité du traitement.

Telles sont les défaillances qui nous paraissent essentielles dans le traitement moderne de la tuberculose pulmonaire et qui rendent compte des échecs souvent constatés. S'il existe des échecs indiscutables malgré la meilleure volonté du malade et du médecin, le plus grand nombre résulte d'un mauvais emploi des médicaments. Ce qui conditionne l'échec de l'antibiothérapie, c'est moins le fait de l'insuffisance actuelle des médications antibacillaires que de leur mauvaise utilisation ou encore de facteurs de terrain. Et comme l'a insisté P. OUDET : « Les limites du traitement antibiotique sont beaucoup plus d'ordre humain que scientifique ».

B) Dans notre observation.

Il nous a été impossible pendant longtemps de retrouver une explication valable pour l'échec que nous avons constaté dans notre observation n° 7 ; les bacilles étaient sensibles, le traitement initial avait été parfaitement suivi et les rapports de sortie du sanatorium faisaient état d'un traitement antibiotique difficilement critiquable. Ayant revu récemment cette malade nous avons appris toutefois que, pendant un certain temps, les antibiotiques qui lui avaient été prescrits par voie buccale, n'ont été pris que d'une manière très irrégulière et c'est peut-être là en définitive la cause de cet échec qui est purement limité d'ailleurs à une bactériologie positive, les images radiologiques étant peu modifiées.

On peut donc se demander s'il s'agit bien réellement d'un échec de notre thérapeutique.

VII. - CONDUITE PRATIQUE DU TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE « NEUVE »

A la lumière de cette étude nous essaierons de définir la conduite actuelle du traitement de la tuberculose pulmonaire « neuve » dans la pratique. Nous nous attarderons plus longuement sur l'antibiothérapie qui constitue la base essentielle, mais non suffisante, de tout traitement antibacillaire, le repos étant son corollaire. Seront volontairement exclues les médications anti-inflammatoires, les thérapeutiques associées telles que collapsothérapie et exérèse chirurgicale.

A) Notions fondamentales.

Il nous semble nécessaire de rappeler, au préalable, quelques notions fondamentales, qui doivent présider la conduite thérapeutique de la bacillose pulmonaire :

1° Il faut être absolument certain du diagnostic de la tuberculose, c'est-à-dire en avoir la preuve bactériologique. Il importe de pratiquer systématiquement et devant toute anomalie radiologique plus ou moins évocatrice des recherches bactériologiques dans des conditions techniques correctes : pratique de trois tubages consécutifs examinés en bacilloscopie directe et mis en culture,

au besoin après aérosol ou lavage bronchique. Comme l'a souligné N. Rist : « Il faut savoir qu'il est dangereux de commencer un traitement sans avoir non seulement vu bacille, mais sans l'avoir capturé vivant, par culture ou inoculation, afin d'en étudier la sensibilité. En effet les traitements actuels font souvent disparaître en quelques semaines les signes fonctionnels et les bacilles. »

Il se peut qu'une bacillose authentique ne fasse pas sa preuve bactériologique à des examens répétés, ce qui est rarissime si l'on multiplie des recherches correctes. Dans ce cas, seuls les critères cliniques, radiologiques et biologiques précis, plus une expérience phtisiologique, indispensable dans l'interprétation des images douteuses, autorisent la mise en œuvre d'un traitement d'épreuve.

La certitude dans le diagnostic est donc nécessaire. Car on ne saurait imposer un traitement prolongé, si l'on n'a pas eu la preuve suffisante au départ, répétons-le, elle ne saurait être que bactériologique. Bien souvent cette preuve bactériologique n'est fournie que par les cultures (42 % dans nos observations) alors que le traitement a été commencé malgré la négativité des examens directs.

2° Le diagnostic posé, le médecin doit, en s'efforçant de se mettre à la portée du malade, lui expliquer que la tuberculose est, de nos jours, capable de guérir définitivement dans des proportions considérables ; et que, pour obtenir le maximum de chances de guérison, il devra se soumettre rigoureusement à un traitement polymédicamenteux, continu, prolongé et associé au repos tout au moins au début.

3° Le traitement antibacillaire initial est généralement le même d'un cas à l'autre, quels que soient les caractères de l'atteinte tuberculeuse considérée.

B) Conduite pratique du traitement de la tuberculose pulmonaire.

Nous allons aborder, après ce bref exposé de notions fondamentales, la conduite pratique du traitement de la tuberculose pulmonaire en insistant particulièrement sur le traitement antibiotique des tuberculeux « neufs ». Soulignons qu'à l'heure actuelle cure de repos et antibiothérapie ne peuvent être dissociées.

1° *Cure de repos :*

Le traitement antibiotique chez des malades, porteurs de bacilles sensibles et soumis à une cure ambulatoire, n'a pas donné, comme on le sait, de résultats satisfaisants. Le repos, au contraire, favorise la cicatrisation des lésions tuberculeuses, ce qui a été abondamment et expérimentalement prouvé avant l'ère des antibiotiques.

Le repos initial de 3 mois au minimum doit être extra-familial, soit en clinique, soit en service d'hôpital : il doit être total jusqu'à la disparition du syndrome biologique d'inflammation, puis moins strict.

Ensuite le repos devient moins absolu de préférence en sanatorium, ou à la rigueur à domicile selon les facteurs socio-économiques ou individuels. La cure sanatoriale devrait l'emporter si possible sur la cure libre à domicile, car ses avantages sont à posteriori évidents sur la qualité de la guérison.

Pendant toute la durée du traitement l'arrêt du travail est souvent indiqué. Ultérieurement avant de reprendre une vie normale le malade séjournera soit en post-cure, soit tout simplement à son domicile. Quand cela est possible, le travail à temps partiel doit être préconisé, car il favorise la réinsertion sociale.

Il semble donc indispensable que tout tuberculeux, une fois reconnu, soit hospitalisé, tout au moins pendant la phase d'attaque du traitement, pour bénéficier au maximum des bienfaits de la cure de repos.

2° *Traitement antibiotique :*

L'antibiothérapie constitue, à notre époque, le traitement primordial de la tuberculose pulmonaire, mais elle nécessite la parfaite connaissance d'une règle de conduite, bien codifiée, qui conditionne son efficacité. Elle doit être envisagée devant toute bacillose diagnostiquée, ce qui est admis par la presque totalité des auteurs.

Il est absolument nécessaire d'instituer au départ un traitement précis pour obtenir le maximum de chances d'efficacité. G. Brouet a attiré, avec juste raison, l'attention sur les imperfections des traitements initiaux qui sont responsables d'un très grand nombre de rechutes : « Le traitement de la tuberculose, et particulièrement à son début, s'offre aujourd'hui aux possibilités de tous les médecins. Il faut bien dire qu'un trop grand nombre de malades parviennent au phtisiologue après des traitements imparfaitement conduits qui ont abouti à la rechute ou à un échec partiel, posant alors des problèmes difficiles ou conduisant à des solutions aléatoires. Car, on

ne saurait trop le souligner, les médicaments antituberculeux n'ont leur pleine efficacité, dans l'état actuel de nos connaissances, qu'une seule fois : la première. »

Il importe donc de connaître un certain nombre de règles fondamentales. Deux éventualités sont à considérer :

— celle des tuberculoses « neuves » à bacilles sensibles : le traitement antibiotique sera alors institué le plus précocément possible sans attendre les résultats de l'antibiogramme. C'est le cas encore le plus fréquent ;

— celle des tuberculeux « neufs » contaminés par des souches résistantes. On devrait, d'emblée, prescrire un traitement antibiotique en fonction de cette notion de résistance. Mais, comme il est rarissime de retrouver par l'enquête sociale, la source de contamination le plus souvent douteuse, le malade est presque toujours présumé sensible au départ.

Voici rapidement exposés les principes directeurs du traitement antibiotique de la tuberculose pulmonaire chez des malades non encore traités.

L'administration d'antibiotiques doit être envisagée à plusieurs titres :

— le choix et la posologie des médicaments ;

— les associations médicamenteuses ;

— la continuité du traitement ;

— la durée du traitement ;

— la surveillance du traitement.

Le choix et la posologie des médicaments :

Chez les malades neufs les antibiotiques dits mineurs ou de second plan tels que la viomycine, la cyclosérine, les sulfones, les thiosémicarbazones... doivent être volontairement éliminés en raison de leur toxicité et de leur action secondaire. Insistons sur la primauté de l'isoniazide (I.N.H.). Ce tuberculostatique majeur a sa place obligatoire dans tous les traitements d'attaque des tuberculoses pulmonaires neuves ou récentes.

L'I.N.H. sera donné à la dose de 8 à 15 mg par kilogramme de poids tous les jours habituellement par voie buccale. Dans certains cas où l'on recherche une concentration élevée, l'I.N.H. peut être utilisé également par la voie intraveineuse mais l'on doit recourir à des prises supplémentaires par voie buccale afin d'assurer une isoniazidémie quotidienne efficace. En effet, plusieurs auteurs notamment G. Brouet, recommandent une posologie élevée, supérieure à la dose habituelle de 5 mg/kg, car ils pensent, d'une part, réaliser une action bactéricide plus nette, d'autre part empêcher l'apparition de certains mutants résistants qui pourraient se développer avec la dose de 5 mg/kg. Si le sujet est jeune, s'il n'a pas de tares, la dose peut être, selon G. Brouet, de 8 mg/kg, parfois même de 10 mg/kg d'I.N.H. à la condition d'une surveillance étroite afin de dépister les incidents de toxicité éventuelle, qui sont pratiquement éliminés par la prise quotidienne de vitamine B6.

Ensuite vient la streptomycine. Le sel « sulfate » est actuellement le médicament de choix pour les traitements prolongés. Les fortes doses quotidiennes utilisées autrefois et les impuretés du médicament paraissent être

les causes des accidents qui ont été observés et que l'on ne retrouve presque jamais aux doses et avec les préparations actuelles. La tendance actuelle est de préférer cette forme à la dihydrostreptomycine plus toxique pour la cochlée. D'ailleurs chez les sujets dont l'état rénal est satisfaisant les accidents sont exceptionnels avec l'une ou l'autre de ces médications.

L'acide para-amino-salicylique (P.A.S.) sera utilisé à la dose de 15 grammes par jour ou un jour sur deux en perfusion veineuse lente pendant la phase d'attaque du traitement. La voie orale n'est pas toujours bien tolérée et ne donne pas de concentration aussi élevée que la voie veineuse.

Les associations des médicaments :

Nul ne discute plus l'intérêt des associations qui ont pour but d'éviter ou de retarder l'émergence des bacilles résistants, et d'essayer de réaliser éventuellement une action bactéricide plus importante. Si la plupart des auteurs sont d'accord sur le fait que l'I.N.H. doit être la constante du traitement initial, toutefois le choix de l'association la plus efficace est encore discuté. Certains ont recommandé la supériorité de l'association I.N.H.-Streptomycine sur le pourcentage de négativation de l'expectoration, d'autres, par souci assez peu motivé de garder la streptomycine en réserve, ont préféré l'association I.N.H.-P.A.S. Il faut, à notre sens, utiliser d'emblée, dans le traitement d'attaque, l'association triple classique I.N.H.-Streptomycine-P.A.S. à dose suffisante.

La continuité du traitement :

L'I.N.H. devra être administré tous les jours en 2 ou 3 prises également espacées autant que possible afin de maintenir un taux efficace d'isoniazidémie. Rappelons qu'il est nécessaire, lorsqu'on utilise la voie parentérale, de compléter la dose quotidienne par la voie orale.

Le P.A.S. sera utilisé tous les jours ou un jour sur deux en perfusion intraveineuse si possible, seul mode d'administration qui allie une meilleure tolérance à une efficacité supérieure.

Les faits cliniques et expérimentaux ont montré la supériorité de la streptomycine injectée quotidiennement par rapport à la streptomycine injectée de façon discontinue. Il est nécessaire de recourir à une streptomycinothérapie continue pendant le traitement d'attaque de 3 mois, espacée par la suite.

La continuité représentant un élément primordial d'efficacité, le traitement de la tuberculose pulmonaire ne doit être interrompu qu'en cas de raison majeure.

La durée du traitement :

La première année du traitement est la plus importante. L'étude anatomopathologique révèle la quasi-totalité des transformations des lésions, et même dans les premières semaines la réduction de la pullulation bactérienne. Mais l'infection tuberculeuse déborde manifestement la première année, elle ne meurt pas brusquement, elle s'efface peu à peu, d'où l'intérêt de la prolongation du traitement pour obtenir l'extinction définitive de

l'infection. Innombrables sont les travaux en faveur du traitement de longue durée. Ces arguments sont surtout d'ordre bactériologique, clinique, radiologique et anatomopathologique. Un traitement prolongé a un effet indiscutable sur la stabilité des résultats obtenus. A la XV[e] Conférence internationale de la tuberculose à Istambul, Et. BERNARD et ses collaborateurs ont constaté 7,7 % de rechutes chez des malades traités moins de 9 mois et que ce risque de rechute peut être diminué de moitié par une cure médicamenteuse prolongée de plus de 9 mois. G. BROUET recommande des traitements de 18 mois et même de 24 mois selon la gravité initiale de la maladie

Il existe, bien entendu, des observations de tuberculoses guéries avec des traitements plus courts et même sans traitement, mais comme on ne peut, de toute évidence, prévoir ces cas à l'avance, la prudence est de traiter pendant suffisamment de temps, la durée de 18 mois étant la moyenne qui découle de l'expérience accumulée avec le temps et de la confrontation des résultats entre eux dans le temps.

La surveillance du traitement :

Une surveillance médicale régulière, clinique, radiologique et biologique est indispensable. Elle devient moins stricte à mesure que l'on s'éloigne de l'accident initial.

Surveillance clinique :

Elle doit comprendre à la fois le contrôle de l'évolution tuberculeuse, le dépistage précoce et la prévention des complications thérapeutiques possibles.

La surveillance pulmonaire suivra l'évolution des signes fonctionnels, des signes physiques stéthacoustiques et des signes généraux dont le poids en particulier. La surveillance générale recherchera soigneusement le syndrome clinique de toxicité médicamenteuse :

— les accidents polynévritiques de l'I.N.H. qui ne sont pas fréquents et qui peuvent être prévenus par l'administration quotidienne de la vitamine B6 ;

— les atteintes cochléo-vestibulaires de la streptomycine qu'un examen audiométrique quasi-systématique permet de découvrir précocément ;

— les intolérances vraies du P.A.S. à savoir les accidents hématologiques.

Surveillance radiologique :

Elle ne doit pas être excessive surtout pendant la phase d'attaque du traitement. Dans les cas habituels, selon G. Brouet, le rythme suivant semble suffisant :

— une radiographie standard au bout de 6 semaines, puis au 3e mois et de 2 mois en 2 mois ;

— une prise trimestrielle de tomographies.

Surveillance biologique :

La surveillance bactériologique doit tendre à une surveillance mensuelle de l'expectoration, recueillie par tubage s'il y a lieu dans les six premiers mois du traitement, et mise en culture systématique. Il est intéressant d'étudier la sensibilité des bacilles aux divers antibiotiques, lorsqu'il y a une stagnation ou une reprise sur le

plan clinique. Mais, si l'évolution clinique et radiologique est régulièrement favorable, on devra maintenir les mêmes médications antibiotiques, bien que les résultats de l'antibiogramme soient apparemment défavorables. En pratique lorsqu'il s'agit de malades porteurs de bacilles sensibles, dès le deuxième ou troisième mois du traitement l'expectoration sera devenue négative, non seulement en examen direct, mais en culture ; dans de tels cas il ne sera pas utile de soumettre, au cours du traitement d'entretien, les malades à des examens bactériologiques aussi régulièrement répétés. *Par ailleurs il faut insister une fois de plus sur la très grande valeur de l'antibiogramme effectué sur les prélèvements réalisés avant le début du traitement ;* en effet en cours de traitement les résultats de cet examen deviennent beaucoup moins valables.

La surveillance biologique générale comprendra divers examens :

— Mesure de la vitesse de sédimentation ;

— Examen hématologique : formule, numération ;

— Bilan urinaire : recherche de l'albumine, culot ;

— Bilan hépatique.

Modalités d'application pratique du traitement des tuberculoses « neuves » :

Le malade « neuf » a été contaminé par des souches de bacilles soit sensibles, soit résistants. De toute façon on est obligé de le présumer, au départ, sensible.

Sans attendre les résultats de l'antibiogramme, le traitement doit être, d'emblée, institué. Il comprendra deux stades :

— un traitement d'attaque de 3 mois au minimum ;

— un traitement d'entretien d'une durée minimale de 12 mois, et le plus souvent de 15 à 16 mois.

Le traitement d'attaque doit, à notre avis, comporter l'association triple classique :

— I.N.H. : à la dose de 8 à 15 mg par kg de poids tous les jours par voie buccale ;

— Streptomycine : 1 gramme par jour en une seule injection intramusculaire ;

— P.A.S. : 15 grammes par jour ou un jour sur deux en perfusion intraveineuse lente.

Il sera poursuivi pendant 3 mois sans interruption.

Rappelons que le malade doit rester intégralement au lit pendant cette phase d'attaque.

Au bout de 2 mois un examen complet permettra d'apprécier les résultats thérapeutiques :

1° *Cas des malades à bacilles sensibles :*

On constate une amélioration radio-clinique notable. Il faudra alors conserver les mêmes antibiotiques et prescrire un traitement atténué comprenant l'association double, par exemple, 1 gramme de streptomycine tous les 3 jours et 5 à 10 mg d'I.N.H. par kilogramme de poids tous les jours. L'antibiogramme viendra d'ailleurs confir-

mer ces résultats thérapeutiques favorables en montrant que la souche, prélevée avant le traitement, était bien sensible. Ce traitement d'entretien devra être poursuivi pendant un minimum de 12 mois, de façon continue et sous surveillance médicale régulière.

2° *Cas des malades à bacilles résistants :*

La fréquence des tuberculoses à bacilles résistants d'emblée augmente chaque année. Les statistiques varient suivant les auteurs : pour R. THIBIER et G. CANETTI la fréquence des souches isoniazido-résistantes, est de 9%, celle des souches streptomycino-résistantes, 9 % aussi ; alors que G. ROCHER et J. VIALLIER signalent des chiffres inférieurs : 6,5 % pour l'I.N.H. et 4 % pour le streptomycine. R. THIBIER et G. CANETTI ont constaté que la source de contagion a été retrouvée dans plus de la moitié des cas et qu'elle a été 8 fois familiale, 2 fois hospitalière et une fois scolaire.

On peut connaître la souche résistante de deux façons :

— dans les cas heureux l'enquête sociale a permis de retrouver, avant la mise en œuvre du traitement, l'agent contaminateur qui est connu comme résistant, ce qui est rarissime et toujours incertain ;

— après 2 mois de traitement les résultats sont insuffisants et le laboratoire montre que la souche prélevée était plus ou moins résistante aux antibiotiques utilisés.

La conduite à tenir sera alors de rectifier, en fonction de ces tests de sensibilité, le tir antibiotique initial. Il semble logique d'exclure du traitement le médicament auquel les germes sont résistants. Mais, en fait, l'étude de la population bactérienne par les pièces d'exérèse a montré qu'il existe, à côté des souches résistantes authentifiées par le laboratoire, des souches sensibles à l'action des antibiotiques. Si le médicament en cause est l'isoniazide, nous estimons qu'il peut avoir encore sa place dans le traitement en exerçant son action sur les souches sensibles ; en raison de la tolérance habituelle de cette médication même à fortes doses, de la simplicité de son administration il y a intérêt dans bien des cas à poursuivre l'isoniazidothérapie mais sous des réserves qui ont été soulignées avec insistance par plusieurs auteurs, notamment A. DELAUDE :

« 1° Il faut alors ne tenir aucun compte de l'efficacité de l'I.N.H. qui reste discutable et laisser la charge entière de l'antibiothérapie à deux ou même à trois antibiotiques administrés à pleine dose pour leur propre compte et parfaitement associés.

2° Ce médicament sera administré à fortes doses (8 à 15 mg/kg) ou, dans le cas contraire, il faudra s'assurer par des dosages sanguins que l'on obtient des concentrations suffisantes d'I.N.H. libre. »

Il faudra, en fonction des résistances du laboratoire, choisir les nouvelles médications parmi les tuberculostatiques actifs sur les germes résistant à l'un ou à plusieurs des trois antibiotiques courants. Nous trouvons :

— L'Ethioniamide (1314 Th) : administré à la dose de 0,75 gramme tous les jours par voie buccale, rectale ou veineuse ;

— La Viomycine : utilisée par voie intramusculaire à la dose de 1 gramme par jour ou tous les 2 jours sous surveillance rénale ;

— La Kanamycine à raison de 1 gramme intramusculaire tous les deux jours sous surveillance rénale et audiométrique ;

— La Cyclosérine employée par voie buccale à la dose quotidienne de 1 gramme sous gardénal et sous surveillance électroencéphalographique.

Il faut toujours avoir en vue la toxicité non négligeable de ces antibacillaires mineurs d'activité secondaire. Seul le 1314 Th se révèle certainement très efficace. G. Brouet a signalé les résultats très satisfaisants obtenus par l'association 1314-I.N.H. en ce qui concerne la stérilisation des lésions pulmonaires bacillifères : au bout de 3 mois de traitement le pourcentage des négativations atteint 83,8 % dans les formes récentes, et 80 % dans les rechutes. P. Veran et ses collaborateurs ont constaté la remarquable efficacité de l'association 1314-I.N.H., augmentée de P.A.S. ou streptomycine dans le traitement d'attaque des formes récentes et graves de la tuberculose pulmonaire. Malheureusement l'emploi du 1314 Th reste limité actuellement aux malades capables de tolérer parfaitement, qui ne représentent que 30 % des cas d'après une statistique récente de G. Brouet. L'association de vitamines PP de façon systématique ou l'utilisation de la voie veineuse nous donne une tolérance bien supérieure.

Ces médicaments ne doivent être utilisés que dans la mesure où la souche, résistante aux trois antibiotiques courants, reste simultanément sensible à deux de ces médications moins classiques. Ainsi la méthode des associations est respectée.

— L'évolution de ces tuberculoses sous antibiothérapie est fonction de la qualité du traitement administré. Le nombre des échecs augmente au fur et à mesure que le nombre des antibiotiques encore actifs diminue. R. THIBIER n'a observé, sur 10 cas traités initialement par deux drogues encore actives, aucun résultat défavorable ; alors qu'il a constaté 5 échecs chez 11 cas traités initialement par un seul médicament encore actif.

Quelle que soit la forme initiale de la tuberculose, le traitement sera poursuivi d'une façon continue et c'est seulement au bout d'un an au minimum qu'un bilan très complet permettra de justifier l'interruption de la cure par la constatation d'une guérison. Il faut savoir que très souvent la guérison définitive n'est obtenue, selon de nombreux auteurs notamment G. BROUET et d'après notre expérience personnelle, qu'après 18 mois de traitement tuberculostatique correctement conduit.

Telles sont donc les règles fondamentales qui sont de plus en plus négligées par légèreté ou ignorance. Le respect de ces principes est susceptible d'amener encore, dans une proportion considérable, des guérisons définitives de la tuberculose pulmonaire et de prévenir ainsi l'apparition de rechutes, comme l'a fait remarquer Et. BERNARD : « Une des raisons, et non la moindre, de la nécessité formelle d'un traitement correct, c'est-à-dire

utilisant des médications associées, et pour chacune d'elles des doses suffisantes, dans une cure continue et prolongée, est représentée par la notion des rechutes, en proportion plus élevée chaque année, comportant des germes résistant à la fois à l'I.N.H. et à la streptomycine, éventualité qui diminue fortement les chances de leur guérison par les bactériostatiques. »

VIII. - CONCLUSION

1° Le traitement antibiotique de la tuberculose, lorsqu'il est polymédicamenteux, suffisamment prolongé, et lorsqu'il s'adresse à des malades porteurs de germes sensibles in vitro à ces médications, amène pratiquement une guérison certaine ; c'est ce que montre l'étude de nos 100 observations.

2° En conséquence, l'antibiothérapie antituberculeuse doit obligatoirement se conformer aux règles thérapeutiques que nous avons énoncées plus haut : association des médicaments, poursuite de leur administration pendant 12 à 18 mois au moins, étude de la sensibilité des germes effectuée sur les prélèvements faits avant le début du traitement ; les résultats de cet examen permettent, le cas échéant, la rectification de celui-ci.

3° Le repos absolu reste indispensable au cours du traitement d'attaque (2 à 3 mois) ; il peut être, par la suite, très notablement élargi.

4° L'observation de ces règles permet, comme nous l'avons montré, de guérir pratiquement tous les malades dès le premier traitement ; leur inobservation, même partielle, est presque toujours responsable des échecs, dont les conséquences individuelles et sociales sont malheureusement constatées très fréquemment aujourd'hui.

Vu : *Le Président de Thèse :*

L. MOREL.

Vu : *Le Doyen :*

G. LAZORTHES.

Vu et permis d'imprimer :

Toulouse, le 8 mai 1962.

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université :

P. DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

1. Auerbach (O.). — Pulmonary tuberculosis after the prolonged use of chemotherapy. *Am. Rev. Tub.* 1955, 71, n° 2, p. 165-184.

2. Bariéty (M.) et Choubrac (P.). — La négligence, cause majeure des reprises évolutives de la tuberculose pulmonaire de l'adulte. *Rev. Tub.* 1958, 22, n° 4, p. 349-360.

3. Baudot (J.) et Delaude (A.). — Peut-on retarder ou éviter parfois l'apparition de bacilles tuberculeux résistant à la streptomycine chez les malades traités par cet antibiotique ? *Rev. Tub.* 1949, 13, n° 9-10, p. 808-812.

4. Bernard (Et.), Kreis (B.), Chrétien (J.) et Julien (J.L.). — Le traitement de la tuberculose pulmonaire par les antibiotiques appliqués de façon très prolongée et continue. *Sem. des Hôpitaux* 1955, 1, p. 10.

5. Bernard (Et.), Kreis (B.) et Le Joubioux (E.). — Evolution clinique de 31 cas de tuberculose cavitaire avec bacilles isoniazido-résistants de faible virulence expérimentale. *Rev. Tub.* 1957, 21, n° 4-5, p. 429-443.

6. Bernard (Et.), Kreis (B.), Pretet (S.) et Ducomet (J.C.). — Pronostic des images radiologiques résiduelles après chimiothérapie. *Rev. Tub.* 1957, 21, n° 6, p. 581-601.

7. Bernard (Ét.), Piéron (R.), Fabre (Ch.) et Pretet (S.). — Le problème de la rechute de la tuberculose pulmonaire après traitement médical. XV[e] Conférence Internationale de la Tuberculose, Istambul 14-19 septembre 1959. *Presse médicale* 1959, 67, n° 58, p. 2195.

8. Bernard (Et.), Piéron (R.), Lunel (J.), Barois (A.) et Fabre (Ch.). — Les rechutes de la tuberculose pulmonaire. *Rev. Praticien* 1958, VIII, n° 2, p. 117-124.

9. Bernard (Et.), Piéron (R.), Lunel (J.), Fabre (Ch.) et Barois (A.). — Conditions d'apparition et caractères des rechutes de la tuberculose pulmonaire de l'adulte. *Rev. Tub.* 1958, 22, n° 1, p. 1-22.

10. Bernard (Et.), Pretet (S.), Israel (L.) et Weill (J.). — Etude analytique des résultats obtenus par les bactériostatiques dans le traitement de 300 tuberculeux « neufs ». XIII[e] Congrès National de la Tuberculose, Alger, 4-7 avril 1961. *Rev. Tub. Pneumol.* 1961, 25, n° 7-8, p. 858-867.

11. Bickel (G.). — Streptomycine ou dihydrostreptomycine ? *Médecine et Hygiène*, 20 juin 1960, 18, p. 432.

12. Brouet (G.). — Les causes des échecs dans le traitement de la tuberculose pulmonaire commune. *Presse Médicale* 1961, 69, n° 1, p. 15-17.

13. Brouet (G.). — La conduite du traitement des tuberculoses pulmonaires récentes de l'adulte par les tuberculostatiques. XII[e] Congrès National de la Tuberculose, Montpellier, 9-11 avril 1958. *Rev. Tub.* 1958, 22, n° 7, p. 751-759.

14. Brouet (G.) et Marche (J.). — Résultats obtenus par traitements antibiotiques prolongés (6 mois-2 ans) dans la tuberculose pulmonaire commune. Etude de 200 cas. *Rev. Tub.* 1954, 18, n° 9, p. 841.

15. Brouet (G.), Marche (J.) et Chrétien (J.). — Les images radiologiques résiduelles chez les tuberculeux pulmonaires traités par les médications tuberculostatiques. Interprétation en fonction des examens anatomiques. *Rev. Tub.* 1957, 21, n° 3, p. 233-246.

16. Brouet (G.), Marche (J.) et Chrétien (J.). — Tuberculose pulmonaire ulcéro-nodulaire guérie par les tuberculostatiques. Confirmation anatomique après décès par cancer. *Rev. Tub.* 1957, 21, n° 3, p. 262-270.

17. Brouet (G.) et Marion (L.). — Les indications d'exérèse pour lésions résiduelles inactives, bactériologiquement négativées, après traitement antibiotique réputé correct. XIII[e] Congrès National de la Tuberculose, Alger 4-7 avril 1961. *Rev. Tub. Pneumol.* 1961, 25, n° 7-8, p. 808-820.

18. Chrétien (J.) et Roussel (G.). — La conduite du traitement de la tuberculose pulmonaire commune de l'adulte. *Vie Médicale* 1961, 42, p. 531-550.

19. Delaude (A.). — La conduite pratique du traitement antibiotique de la tuberculose. *Sud-Ouest Médical* 1960, III, n° 8, p. 3-7.

20. Delaude (A.). — Les données récentes sur l'isoniazido-résistance. *Le Poumon et le Cœur* 1961, n° 6, p. 543-551.

21. Delaude (A.), Karlson (H.G.), Carr (D.), Feldman (H.W.) et Pfuetze (H.K.) — Increase in resistance of tubercle bacilli to sodium P.A.S. Observations on cultures isolated from patients during chemotherapy. *Proc. Staff. Meeting Mayo Clinic,* Juin 1949, 24, p. 341-348.

22. Delrieu (G.). — Contribution à l'étude du traitement des tuberculoses pulmonaires limitées et récentes par les médications chimiques et antibiotiques. Résultats immédiats et éloignés. *Thèse Paris* 1956, n° 416.

23. Gain (C.). — A propos de 200 observations de la tuberculose pulmonaire commune traitée de façon prolongée par les antibiotiques. *Thèse, Paris* 1954.

24. Gernez-Rieux (Ch.), Warembourg (H.), Fournier (P.) et Voisin (P.). — Le risque de rechutes dans les tuberculoses minimes traitées par les substances antibacillaires. XII[e] Congrès National de la Tuberculose, Montpellier, 9-11 avril 1958. *Rev. Tub.* 1958, 22, n° 7, p. 681-684.

25. Grosset (J.). — Résultats comparatifs des cures chimiothérapiques de 6, 9 et 12 mois pour tuberculose pulmonaire en milieu sanatorial. *Thèse, Paris* 1956, n° 415.

26. Lesobre (R.) et Oury (M.). — La notion de guérison en phtisiologie. *Rev. Praticien* 1957, VII, n° 3, p. 263-272.

27. Lévi-Valensi (A.) et Molina (C.). — Limites du traitement de la tuberculose pulmonaire par les bactériostatiques. Indications secondaires de la chirurgie thoracique. XIII[e] Congrès National de la Tuberculose, Alger, 4-7 avril 1961. *Rev. Tub. Pneumol.* 1961, 25, n° 7-8, p. 804-807.

28. Low (E.). — Relapse rate in a two-to-eleven-year follow-up study of patients with pulmonary tuberculosis treated with and without antimicrobiales and discharged from 1946 through 1955. *Am. Rev. Tub.* 1955, 71, n° 5, p. 612.

29. Massot (P.). — Etude statistique des résultats cliniques, radiologiques et bactériologiques de 131 cas de tuberculose pulmonaire traités par les associations antibiotiques. *Thèse, Toulouse* 1953, n° 116.

30. Mattéi (Ch.), Laval (P.), Dunan (J.) et M[me] Charrel. — Résistance du BK aux antibiotiques et résultats thérapeutiques dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. *Rev. Tub. Pneumol.* 1959, 23, n° 10-11, p. 933-948.

31. Neel (D.), M[lle] Artagnan (J.) et M[me] Sayons (R.). — Tuberculose négligée ou non. (Etude et comparaison de 100 cas de tuberculoses pulmonaires négligées au début et de 100 cas immédiatement traités en établissements de cure). *Rev. Tub. Pneumol.* 1961, 25, n° 1, p. 53-68.

32. Oudet (P.), Delage (J.), Roegel (E.) et Bohner (C.). — Limites du traitement de la tuberculose pulmonaire par les bactériostatiques. Données anatomopathologiques. XIII[e] Congrès National de la Tuberculose, Alger 4-7 avril 1961. *Rev. Tub. Pneumol.* 1961, 25, n° 7-8, p. 821-852.

33. Rist (N.) et Grumbach (F.). — La résistance du bacille tuberculeux à l'hydrazide de l'acide isonicotinique. *Rev. Tub.* 1952, 16, n° 7-8, p. 665-669.

34. Rocher (G.) et Bouvy (F.). — Toxicité cochléo-vestibulaire de la Dihydrostreptomycine et de la Streptomycine chez les tuberculeuses. Etude audiométrique et conséquences thérapeutiques. *Rev. Tub. Pneumol.* 1961, 25, n° 9-10, p. 1019-1030.

35. Rocher (G.) et Viallier (J.). — Fréquence et évolution des tuberculoses à bacilles initialement résistants aux antibacillaires majeurs. *Rev. Tub. Pneumol.* 1961, 25, n° 2-3, p. 244-261.

36. Thibier (R.), Canetti (G.), Lepeuple (A.), Grosset (J.) et Vivien (J.N.). — Tuberculose pulmonaire à bacilles résistants chez des malades non encore traités. *Rev. Tub. Pneumol.*, 1960, 24, n° 7-8, p. 830-868.

37. Véran (P.) et M[me] Lucas. — L'alcoolisme, facteur d'échec dans le traitement correct de la tuberculose pulmonaire. *Presse médicale* 1957, 65, n° 50, p. 1159.

38. Véran (P.), M[me] Lucas et Moigneteau (C.). — L'avenir de 100 tuberculoses cavitaires déclarées guéries

par la seule antibiothérapie prolongée. *Rev. Tub.* 1957, 21, n° 1-2, p. 39-49.

39. VÉRAN (P.), MOIGNETEAU (C.) et GEFFRIAUD (M.). — Le traitement d'attaque des tuberculoses récentes et graves soignées pour la première fois par l'association de l'isoniazide au 1314, avec Streptomycine ou P.A.S. XIII[e] Congrès National de la Tuberculose, Alger, 4-7 avril 1961. *Rev. Tub. Pneumol.*, 1961, 25, n° 7-8, p. 855-856.

40. VIDAL (J.), FOURCADE (J.) et GUIN (J.J.). — Conduite du traitement antibiotique dans la tuberculose pulmonaire. *Rev. Praticien* 1961, XI, n° 29, p. 2991-2995.

41. VIDAL (J.) et GUIN (J.J.). — Résultats immédiats et lointains du traitement antibiotique de la tuberculose pulmonaire en milieu sanatorial. *Presse Médicale* 1958, 66, n° 93, p. 2128-2130.

42. VIDAL (J.), GUIN (J.J.) et DECOR (Y.). — Les caractères et le pronostic actuel de la tuberculose pulmonaire chez les sujets âgés de plus de 50 ans. *Publication à la Société française de la Tuberculose*, 13 janvier 1962.

43. VIDAL (J.), GUIN (J.J.) et MARTY (J.C.). — Les possibilités réelles d'un traitement antibiotique correctement conduit dans la tuberculose pulmonaire. *Rev. Tub. Pneumol.* 1960, 24, n° 5-6, p. 668-677.

44. VIDAL (J.), GUIN (J.J.) et MARTY (J.C.). — Le résultat du traitement antibiotique dans les tuberculoses

pulmonaires graves. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. de Passy*, 1960, n° 51, p. 249.

45. VIDAL (J.) et MARTY (J.C.). — La fréquence des erreurs thérapeutiques initiales et leur influence sur l'évolution ultérieure de la tuberculose pulmonaire. *Rev. Tub. Pneumol.* 1959, 23, n° 5-6, p. 570-577.